

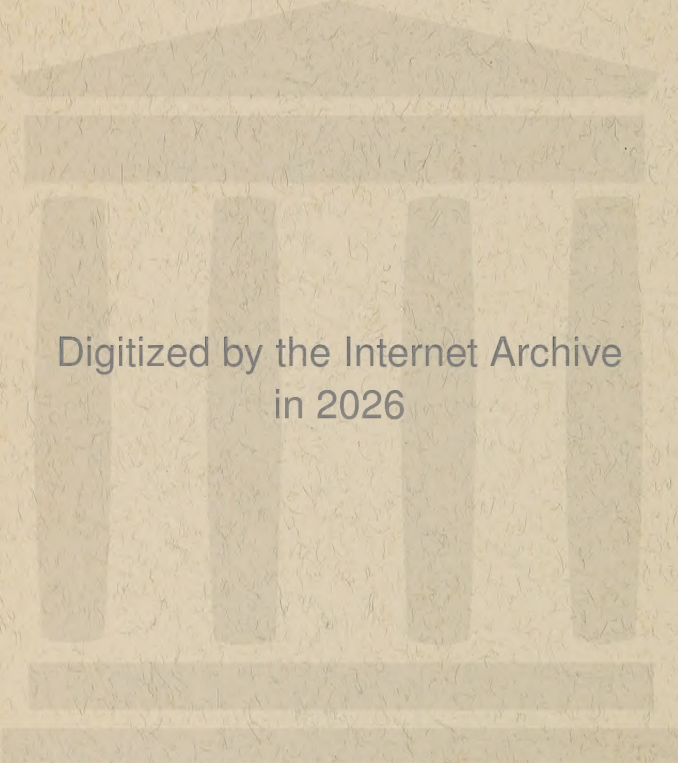
Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
im Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. Rolf Schröder

IMMUNGLOBULIN E IM SERUM UND NASENSEKRET
BEI POLLINOSE IN DER EXPOSITIONSFREIEN
JAHRESZEIT , PERENNIALER ALLERGISCHER
RHINITIS UND VASOMOTORISCHER RHINITIS

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Anna Baumgaertel
Würzburg

1977



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546604_0027

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
im Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. Rolf Schröder

**IMMUNGLOBULIN E IM SERUM UND NASENSEKRET
BEI POLLINOSE IN DER EXPOSITIONSFREIEN
JAHRESZEIT , PERENNIALER ALLERGISCHER
RHINITIS UND VASOMOTORISCHER RHINITIS**

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Anna Baumgaertel
Würzburg

Referent: Prof. Dr. O. Michel

Korreferent: Prof. Dr. H. Herxheimer



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 7.3.1977

Inhaltsverzeichnis

Seite

I. Einleitung

A. Thema	1
B. Historischer Überblick über die Reaginforschung	2
C. Reagine als Antikörper	
1. Die Prausnitz-Küstner-Reaktion	4
2. Struktur und Eigenschaften von Immunglobulinen	5
3. Immunglobuline in Sekreten	8
D. Reagine Antikörper und Immunglobulin E	
1. Die allergische Reaktion vom Soforttyp und reagine Antikörper	10
2. Immunglobulin E	13
3. Physikalisch-chemische und strukturelle Eigenschaften von IgE	14
4. Immunologische Eigenschaften von IgE	15
5. Die klinische Bedeutung von Immunglobulin E	18
E. Heuschnupfen und Vasomotorische Rhinopathie	22

II. Methoden und Durchführung

A. Klinische Untersuchungen	
1. Patienten	24
2. Allergologische Diagnostik	24
3. HNO-Untersuchungen	25
4. Internistische Untersuchungen	25
B. Sekretgewinnung	25
C. Bestimmungsmethoden	
1. IgE Bestimmung	26
2. Albuminbestimmung	27

III. Ergebnisse

A. Klinische Ergebnisse	
1. Anamnese und Allergietestung	28
2. Ergebnisse der HNO-Diagnostik	29
a) Rhinoskopische Befunde	
b) Rhinomanometrische Befunde	
c) Röntgenbefunde	

B. Ergebnisse: IgE Konzentrationen im Serum und Nasensekret und Albuminkonzentrationen im Nasensekret

1. Vasomotoriker	32
a) IgE Konzentrationen im Serum	
b) IgE im Nasensekret	
c) Albumin im Nasensekret	
d) IgE Im Nasensekret/mg Albumin	
2. IgE bei Pollinotikern	33
a) IgE im Serum	
b) IgE im Nasensekret	
c) IgE/mg Albumin im Nasensekret	
d) Kinder und Patienten mit Asthma und/oder allergischen Dermatosen	
e) IgE im Nasensekret von 5 Kindern	
3. Ganzjährige allergische Rhinitis	39
4. Kontingenztafeln	39
a) IgE-Serumkonzentrationen	
b) IgE-Konzentrationen im Nasensekret	
c) IgE im Sekret/mg Albumin	

IV. Diskussion

A. Allergietestung und Befunde von HNO-Untersuchungen bei allergischen und vasomotorischen Rhinopathien	43
B. IgE im Serum von Atopikern und Normalen	45
C. IgE im Nasensekret von Atopikern und Normalen	51
1. Lokalisation von IgE-Produktionsstätten Nachweis von reaginer Aktivität im Nasensekret	51
2. Skizze der Physiologie der Nasenschleimhaut und des Nasensekretes	53
3. IgE im Nasensekret von Atopikern und Normalen	56
4. Zusammenfassung der Ergebnisse und Schlußfolgerung	61

V. Tabellen und Graphiken	62
---------------------------	----

Literaturverzeichnis	78
----------------------	----

I. Einleitung

A. Thema der Arbeit

Es ist schon seit 50 Jahren bekannt, daß allergische Erkrankungen vom Soforttyp durch die Reaktion von spezifischem Allergen mit bestimmten Antikörpern, die als "Reagine" bezeichnet wurden, pathogenetisch bedingt sind. Nach der Identifizierung von reaginen Antikörpern als eine eigene Immunglobulinklasse, dem Immunglobulin E (IgE) vor nicht ganz 10 Jahren, und der Entwicklung hochempfindlicher radioimmunologischer Verfahren zur quantitativen Bestimmung dieses Immunglobulins, sind in den letzten Jahren eine stattliche Anzahl von Untersuchungen über das Vorkommen von IgE im Serum bei allergischen Erkrankungen, aber auch bei Erkrankungen nicht-allergischer Genese durchgeführt worden. Die Ergebnisse zeigen, daß IgE bei atopischen Erkrankungen als Substrat der allergischen Reaktion eine hervorragende Bedeutung besitzt; jedoch ist seine Rolle für die Pathogenese anderer Erkrankungen und seine Funktion im gesunden Organismus noch weitgehend ungeklärt.

Ein besonderes Interesse gilt der Frage, inwieweit Immunglobulin E am Erfolgs- oder "Schock"organ der allergischen Reaktion, z.B. in der Nasen- oder Bronchialschleimhaut, synthetisiert oder in signifikanten Konzentrationen an dem Serum dort hin transportiert wird, und ob es sich demzufolge auch in den entsprechenden Sekreten nachweisen läßt in Konzentrationen, die der klinischen Symptomatik entsprechen.

Eine der bekanntesten und häufigsten allergischen Erkrankungen ist der Heuschnupfen, besser Pollinosis genannt, der bei 1 - 10 % der Gesamtbevölkerung westlicher Länder gefunden wird. Eine weitere Erkrankung, die in der Hals-Nasen-Ohren ärztlichen Praxis überaus häufig angetroffen wird, ist die Rhinopathia vasomotoria, deren klinische Symptomatik oft von den allergischen Rhinopathien nicht zu unterscheiden ist, die aber auf einer in ihrer Ursache bisher

nicht erkannten Veränderung der neuromuskulären Gefäßreaktivität der Nase beruht. Eine allergische Komponente konnte bei dieser Erkrankung nicht festgestellt werden, jedoch eine gesteigerte Empfindlichkeit gegenüber physikalisch-chemischen, mechanischen und psychischen Reizen (28, 55).

Die vorliegende Arbeit galt der Untersuchung der Frage, ob Patienten, die zuletzt im Sommer 1974 an einem Heuschnupfen gelitten hatten, im darauffolgenden Winter IgE-Konzentrationen im Serum und Nasensekret aufwiesen, die als differentialdiagnostisches Kriterium relevant sind gegenüber einer Gruppe von Patienten mit Rhinitis vasomotoria bzw. perennialer allergischer Rhinitis. Dabei interessierte, vom theoretischen Aspekt gesehen, die Möglichkeit einer gegenüber Nicht-Allergikern vermehrten IgE-Produktion trotz fehlender Allergenexposition der Pollinotiker sowie die Frage nach der Herkunft des sekretorischen IgE.

B. Historischer Überblick über die Reaginforschung

Die Immunität ist als empirische Erfahrung seit der Antike beschrieben worden: wer in einer der großen Epidemien an Pest oder Pocken erkrankte und überlebte, war meistens für den Rest seines Lebens vor einer erneuten Erkrankung gesichert. Verschiedene Methoden von "Pockenschutzimpfungen" wurden in der Zeit nach 1500, als Pockenseuchen zu einer ständigen Gefahr für Europa geworden waren, ausprobiert. Edward Jenner begann um die Wende zum 18. Jahrhundert die immunisierende Wirkung einer künstlichen Infektion mit Kuhpockenlymphe als Pockenprophylaxe systematisch und erfolgreich anzuwenden und zu beobachten; und Louis Pasteur erkannte später einen Zusammenhang zwischen Mikroben, Infektion und Immunität, den er praktisch anwandte mit der Entwicklung verschiedener Schutzimpfungen für Tiere und Menschen. Über die eigentlichen Vorgänge im Organismus, die zu einer Immunität führen, war aber so gut nicht garnichts bekannt.

1884 isolierte Löffler das Diphtherietoxin. Bald danach konnte gezeigt werden, daß Immunität gegen Diphtherietoxine und Noxen anderer Erreger auf der Bildung vom im Kreislauf zirkulierenden Antitoxinen oder Antikörpern beruht, die die Wirkung des Toxins neutralisieren. Man fand, daß die so erreichte Immunität von einem Tier auf das andere übertragen werden konnte (v. Behring und Kitasato) und kurz darauf entdeckte man die Möglichkeit, durch Immunisierung von Pferden gewonnene Antiseren therapeutisch für Menschen einzusetzen (Roux), womit die Serotherapie ihren Anfang nahm. Um die gleiche Zeit wurden die Antikörpereigenschaften der Agglutination und Präzipitation sowie die Gegenwart eines zusätzlichen Faktors im Serum, des hitzelabilen Komplements, nachgewiesen. Die Untersuchungen von Metschnikoff über die Rolle der Phagozytose und zellulären Abwehr bei der Immunität führten zu starken Grundsatzkontroversen zwischen den Vertretern der Theorie einer zellulären und denen einer Theorie der humoralen Immunität, die erst mit der weiteren Entwicklung immunologischer Kenntnisse einen Kompromiss erlangten (32, 74).

Inzwischen war auch bekannt geworden, daß nicht nur den Organismus schützende Antikörper gebildet werden durch die Gegenwart von körperfremden Stoffen, sondern daß auch schwere Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten können. Portier und Richet induzierten und beschrieben 1902 diese Phänomen der "Anaphylaxie", das jedoch erst später in einen Zusammenhang gebracht wurde mit einer gesteigerten Antigen-Antikörperreaktion nach einer primären Sensibilisierung. Die auf diese Entdeckung hin geführte Kontroverse, ob es sich bei der Anaphylaxie um humorale oder zelluläre Antikörperreaktionen handelt, konnte vorübergehend beigelegt werden, als Dale 1910 zeigte, daß sich anaphylaktische Reaktionen durch Histamin nachahmen ließen, und daß sich Histamin nur in Zellen, nicht jedoch im Serum nachweisen ließ. Schon damals wurde eine Theorie der Zellschädigung und Histaminfreisetzung durch die Reaktion von Antigen mit zellständigen Antikörpern vertreten. Mit dieser Theorie fand sich auch eine Erklärung für die Wirkung der Pollen bei Heuschnupfen. Daß Heuschnupfen und asthmatische Symptome von Pollen ausgelöst werden, war von Blackley 1873 klinisch-deskriptiv bewiesen worden. Um 1905 konnte Wolff-Eisner zeigen, daß es sich dabei um eine Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber dem artfremden Polleneiweiß

handelt, womit er die Beziehung zu anderen Überempfindlichkeitsreaktionen wie Urtikaria und Anaphylaxie herstellte. Der Begriff "Allergie" für die veränderte Reaktionsfähigkeit gegenüber einem "Antigen" wurde 1906 von Pirquet eingeführt. Freeman fing schon 1916 mit den ersten Desensibilisierungen an, in dem er das eine anaphylaktische Reaktion auslösende Antigen dem betroffenen Patienten in geringen Dosierungen injizierte.

Nachdem durch viele gezielte Untersuchungen und auch durch Zufallsbefunde festgestellt wurde, daß sich auch anaphylaktische Reaktion passiv von Mensch zu Mensch übertragen ließen, brachten die Versuche von Prausnitz und Küstner 1921 den endgültigen Beweis dafür, daß das Serum von Allergikern spezifische Antikörper enthält, welche die allergische Reaktion vermitteln. Diese Antikörper wurden als Reagine bezeichnet (32, 68).

C. Reagine als Antikörper

1. Die Prausnitz-Küstner Reaktion. Immunologische Methoden

Die Prausnitz-Küstner Reaktion ist bis zur Identifizierung der reaginen Antikörper als Immunglobulin E und Entwicklung von quantitativen Methoden zur IgE-Bestimmung die Grundlage für alle Methoden geblieben, reagine oder "haut-sensibilisierende" Aktivität nachzuweisen und zu messen. Sie beruht auf folgendem Prinzip: das Serum eines Allergikers wird intrakutan in die Haut eines Normalen injiziert, nach einer kurzen Latenzzeit wird das spezifische Antigen (oder Allergen) in die gleiche Stelle injiziert, worauf sich bei positivem Ergebnis rasch die typische Erythem-Quaddel-Reaktion ausbildet. Die Reagine im Serum des Allergikers haben sich an Zellen (Leukozyten, Mastzellen) in der Haut des Normalen fixiert, sie "sensibilisiert"; durch Zufuhr des entsprechenden Antigens und die darauffolgende Antigen-Antikörper- bzw. Reagin-Allergen-Reaktion wird die Membran dieser Zellen so verändert, daß Histamin und andere vasoaktive Stoffe, die in diesen Zellen enthalten sind, freigesetzt werden, wodurch es zur Gefäßerweiterung und Ödembildung kommt. Nur 0,02 Microgramm

Reagin sind notwendig zur Auslösung einer positiven P-K Reaktion (18, 44, 32). Die üblichen Methoden der direkten kutanen Allergiediagnostik beruhen auf dem gleichen Prinzip unter Umgehung der normalen Testperson, in dem entsprechende Allergene in die sensibilisierte Haut von Allergikern eingebracht werden, die die Erythema-Quaddel-Reaktion hervorrufen (66).

Die Versuche vom Prausnitz und Küstner werden im Allgemeinen als Beginn der systematischen Reaginforschung anerkannt (73). Coca und Grove sowie andere Untersucher stellten nun die passive Übertragbarkeit der verschiedenen Formen der Allergien vom Soforttyp fest, und Coca und Grove kamen 1925 zu dem Schluß, daß es sich bei den Reaginen nicht um gewöhnliche Antikörper handelt, da sie sich in mehreren Eigenschaften grundlegend von den bisher bekannten Antikörpern zu unterscheiden schienen (32, 73). Erst 1938 konnte mit der Entwicklung der elektrophoretischen Trennung von Eiweißkörpern durch Fiselius und Kabat gezeigt werden, daß alle humoralen Antikörper zur Fraktion der gamma-Globuline zählen. Die Geldiffusionsmethoden von Ouchterlony und die immunoelektrophoretische Trennung der gamma-Globuline von Grabar und Williams bedeuteten weitere Schritte zur Erkenntnis von Eigenschaften und Struktur der Immunglobuline, die dann entscheidend ergänzt wurden durch die Entdeckung von Porter, daß sich Gammaglobuline mit proteolytischen Enzymen in bestimmte Strukturelemente aufspalten lassen (32, 44, 73). Mit diesen Methoden konnte die Struktur der Antikörper und die Natur der Antigen-Antikörperreaktion weitgehend aufgeklärt werden, allerdings weniger anhand von normalen Immunglobulinen als mittels Myelomproteinen der verschiedenen Immunglobulinklassen.

2. Struktur und Eigenschaften von Immunglobulinen

Da alle Immunglobuline einschließlich der Reagine einen ähnlichen Aufbau und vergleichbare Eigenschaften und Funktionen besitzen, müssen wir hier in kurzen Zügen diese grundsätzlichen Merkmale skizzieren. Die Gammaglobuline lassen sich mit der Immunelektrophorese in verschiedene Fraktionen oder Komponenten aufteilen. Die spezifische Präzipitationslinien mit dem jeweils gegen sie gerichteten Antigen ergeben. Die Molekulargewichte dieser Komponenten stellen sich als verschiedene Sedimentations-

geschwindigkeiten bzw. Sedimentationskoeffizienten mittels Ultrazentrifugenmessung dar, wobei für die einzelnen Immunglobulinklassen Molekulargewichte von 150.000 mit Sedimentationskoeffizienten von 7_S aber auch eine Immunglobulinklasse von höherem Molekulargewicht und größerer Sedimentationskonstante gefunden wurden. Alle Immunglobuline sind Glykoproteide und enthalten einen geringen Kohlehydratanteil. Durch Spaltung und Reduktion der Disulfidbrücken des einzelnen Immunglobulinmoleküls mit verschiedenen Agentien zerfällt das Molekül in zwei verschieden große Polypeptidketten, die ihre immunologische Aktivität eingebüßt haben und die als H (heavy) und L (light) Ketten bezeichnet werden mit einem Molekulargewicht von 50.000 bzw. 25.000.

Jeweils 2H-Ketten und 2L-Ketten bilden ein Immunglobulinmolekül, wobei eine bevorzugte Spezifität der leichten Ketten für ihre eigenen schweren Ketten durch Rekombinationsversuche nachgewiesen werden konnte (32, 44). Die Konformation der H-Ketten ist ausschlaggebend für die Klassenspezifität und Spezieszugehörigkeit der Immunglobuline (isotypische Spezifität). Die L-Ketten zeigen nur geringe Unterschiede in den einzelnen Immunglobulinklassen. Sie sind jedoch insofern heterogen, als sie immunogene Eigenschaften besitzen, die erstmals bei Bence-Jones-Eiweißkörpern (die nur aus leichten Ketten bestehen) nachgewiesen wurden, und die als kappa- oder lambda-Determinanten bezeichnet werden. Immunglobuline sind entweder vom kappa- oder lambda-Typ, wobei sich diese Determinanten auf einer der beiden L-Ketten finden lassen. 60 % der Immunglobuline im normalen menschlichen Serum sind von kappa und 30 % von lambda-Spezifität. Diese Determinanten sind von Bedeutung insofern, als sie die Strukturverwandschaft von Myelomglobulinen, Bence-Jones-Eiweißkörpern und normalen Serumglobulinen erkennen lassen (32, 44). Sowohl H-Ketten als auch L-Ketten enthalten genetisch fixierte Determinanten, die spezifisch sind für Gruppen von Individuen innerhalb der Spezies (Allotypen) als auch für einzelne Individuen (Idiotypen). Dabei werden die als Gm-Faktoren bezeichneten Allotypen den schweren Ketten zugeordnet und ermöglichen eine Klassifizierung der Immunglobulinklassen in Untergruppen; die InV-Allotypen sind mit den L-Ketten vergesellschaftet und konnten bislang nur bei dem kappa-Typ der L-Ketten nachgewiesen werden (17, 32, 44). Es gilt inzwischen als wahrscheinlich, daß beide Kettentypen

an der Antikörperaktivität des Moleküls beteiligt sind, aber daß eine echte Antikörperaktivität der getrennten Ketten zu bezweifeln ist (44).

Die proteolytische Fraktionierung eines Antikörpers spaltet ihn in zwei Fragmente, die jeweils einen Bindungsbereich darstellen (Fab-Fragmente) und in ein immunologisch inaktives Fc-Fragment, welches der Träger der Klassenspezifität und verschiedener biologischer Funktionen ist (17, 32, 44).

Die Ausformung des reaktiven Bereiches (Antikörperbindungsbereich) wird durch die Aminosäuresequenz bestimmt, wobei nur wenige Aminosäuren im Verhältnis zur Gesamtanzahl beteiligt sind. Die räumliche Konfiguration des reaktiven Bezirks steht in einem komplementären Verhältnis zu den antigenen Determinanten des Antigens, so daß angenommen wird, daß die Antigen-Antikörper-Bindung mittels elektrostatischer und van der Waal'schen Kräfte nach dem Schlüssel-Schloß-Prinzip funktioniert (32, 44). Die Inaktivierung des Antigens geschieht auf verschiedene Weisen: Toxine können neutralisiert werden durch Blockierung der für die Toxizität verantwortlichen Strukturen und durch Verhinderung einer Adhäsion an das Gewebe; das Eindringen von Viren in die Wirtszellen kann verhindert werden. Die Kapseln mancher Bakterien (Staphylokokken) werden durch den Antikörper so verändert, daß sie leichter phagozytiert werden können. Die Geißeln beweglicher Organismen können immobilisiert werden, und es kann zur Präzipitation antigenen Moleküle bzw. Agglutination von ganzen Partikeln wie Bakterien kommen. Dies sind nur einige Beispiele für die Wirkmechanismen der Antigen-Antikörperreaktion, und es bestehen noch viele Unklarheiten über deren Ablauf (32).

Immunglobuline werden vornehmlich in den Plasmazellen aber auch in den Lymphozyten der retikuloendothelialen Systems produziert (32, 44). Dabei spielen neben Milz, Knochenmark und Lungen lokale Granulome und regionale Lymphknoten eine wesentliche Rolle. Auch im Verdauungstrakt sowie in anderen Geweben konnten Immunglobulin produzierende Zellen nachgewiesen werden, wobei es inzwischen als gesichert erscheint, daß von einer Zelle jeweils nur Immunglobuline einer bestimmten Klasse synthetisiert werden (32, 44, 75).

3. Immunglobuline in Sekreten

Für das Verständnis der vorliegenden Arbeit interessiert auch besonders der Aspekt des Immunglobulinvorkommens in verschiedenen Körpersekreten. Die Rolle einer lokalen Immunität an den natürlichen Eintrittspforten von potentiellen Krankheitserregern hat in den letzten Jahren für klinisches und Forschungsinteresse in zunehmendem Maß an Bedeutung gewonnen. Lokale Antikörper ließen sich schon früh (1920 - 1930) nachweisen in Feces (Koproantikörper) und Speichel. Man konnte feststellen, daß lokale Immunisierungsverfahren, z.B. mit Diphtherietoxin an der Nasenschleimhaut, in einer Immunität resultierten, die sich aus den Serumantikörperkonzentrationen alleine nicht erklären ließen; diese Befunde implizierten, daß lokal (also in Sekreten) nachgewiesene Antikörper und Serumantikörper ein voneinander unabhängiges Verhalten haben (76). Tomasi und andere Autoren folgerten aus solchen Untersuchungen, daß im Serum zirkulierende Antikörper bei manchen Infektionen in keiner oder nur indirekter Beziehung zur Resistenz des Organismus gegenüber dem infizierenden Agens stünden, und daß lokale Immunität und Mucoantikörper (sekretorische Antikörper) von primärer Bedeutung sein können für die Abwehr insbesondere mancher nicht-invasiven Infektionsarten (76).

Nach dem Heremans 1959 da IgA aus dem Serum isolierte und als eine eigene Antikörperklasse beschrieb, konnte gezeigt werden, daß IgA den Hauptbestandteil (60 - 100 %) der Immunglobuline in den verschiedenen exokrinen Körpersekreten darstellt, während er nur 10 - 20 % der Immunglobuline im Serum beträgt (15, 63, 76, 77).

Sekretorisches IgA ist einzigartig - und unterscheidet sich darum vom Serum IgA - dadurch, daß zwei IgA-Moleküle verbunden werden durch ein sogenanntes Transport-Stück oder "Secretory piece", welches als epitheliales Glykoprotein selber immunologische Eigenschaften besitzt und auch als freies, nicht am IgA gebundenes Molekül in verschiedenen Sekreten vorgefunden wird. Es wird vermutet, daß Secretory piece in den Epitelzellen der Mukosa synthetisiert wird wonach es sich mit IgA verbindet, und daß es die Funktion hat, IgA in Sekreten zu stabilisieren und resistenter gegenüber proteolytischen Enzymen zu machen (13, 13a, 76).

Eine lokale Produktion des IgA interstitiellen Plasmazellen der submukosalen Gewebe konnte mit Fluoreszenz-Antikörper-Techniken festgestellt werden (65, 75, 76, 77).

Die klinische Bedeutung des IgA ist noch weitgehend ungeklärt. Rossen, Schade et al konnten nachweisen, daß IgA identisch ist mit der schon länger bekannten Virus-neutralisierenden Substanz bzw. mit dem von Remington et al gefundenen antibakteriellen Antikörper in Nasensekreten (62, 64). Turk und andere Untersucher zeigten, daß "blockierende" Antikörper im Nasensekret von Normalen und Allergikern der IgA-Klasse zugehören (60). Verschiedene Arbeiten über lokale und parenterale Immunisierungen gegen manche Virusinfektionen, Cholera, Typhus etc., demonstrierten sowohl erhöhte sekretorische als auch systemische Antikörperkonzentrationen als Antwort auf die Immunisierung (77), wobei in manchen Fällen die lokale Immunisierung einen stärkeren Effekt auf die Antikörperkonzentrationen ausübte als parenterale Immunisierung (5, 67). Inzwischen gilt es als relativ gesichert, daß sekretorisches IgA ein bedeutender Faktor bei der Abwehr von Schleimhautinfektionen ist, und einiges spricht dafür, daß chronische Schleimhautentzündungen mit einem IgA-Mangel in Beziehung stehen (71, 76, 77).

Bei verschiedenen anderen Erkrankungen wurde ein relativer oder absoluter IgA-Mangel in mehreren Fällen festgestellt (ataxia-Teleangiectasie, Leberzirrhose, M. Still, Malabsorptionssyndrom), ohne das bis jetzt eine Beziehung zwischen der Symptomatik und der IgA-Konzentration hergestellt werden konnte (77).

Neben IgA wurden auch IgG und IgM in den meisten menschlichen Sekreten nachgewiesen. Butler und Rossen fanden, daß etwa 50 % der IgG in Nasensekreten aus einem selektiven Transport oder einer lokalen Produktion zu stammen scheinen (15). Wir werden später noch ausführen, daß ähnliche Überlegungen und Feststellungen bezüglich der Existenz von reaginen Antikörpern in Sekreten gemacht werden.

D. Reagine Antikörper und Immunglobulin E

1. Die allergische Reaktion vom Soforttyp und reagine Antikörper

Die Symptomenkomplexe der Anaphylaxie und Allergie, die früher getrennt wurden, variieren von einer Species zur anderen. Sie beruhen im wesentlichen darauf, daß die dafür verantwortlichen Antikörper, die Reagine, bei sensibilisierten Individuen an Leukozyten und Mastzellen adsorbiert werden und daß bei einer erneuten Zufuhr von Allergen eine Antigen-Antikörperreaktion stattfindet, welche eine Veränderung der Zellwand der "Ziel"zellen herbeiführt. Dadurch treten pharmalogisch aktive Stoffe aus den Zellen, die eine spezifische Wirkung auf die glatte Muskulatur und auf die Gefäßreaktivität haben (4, 6, 32, 44). Bei diesen Stoffen handelt es sich um 1) Histamin, welches zum größten Teil in Mastzellen (aber auch in basophilen Leukosyten und Thrombozyten (4, 32) produziert wird und außer durch die allergische Antigen-Antikörperreaktion auch durch andere Reize freigesetzt wird. Es bewirkt eine kapillare Vasodilatation mit vermehrter Gefäßpermeabilität, Spasmen der Bronchiolen- und anderer glatter Muskulatur und Stimulierung der exokrinen Sekretion. 2) Slow-Reacting-Substance. Dieser Stoff führt ebenfalls zu einer Kontraktion der glatten Muskulatur der Bronchien, jedoch langsamer als Histamin. Es ist das wesentliche Agens beim menschlichen allergischen Asthma, weshalb Antihistaminika in diesen Fällen ohne Wirkung bleiben (4, 22, 46). 3) Serotonin hat keine Wirkung auf die isolierte menschliche Bronchiole außer in hohen Konzentrationen, wo es aber zu einer Relaxation führt; es bewirkt eine Verminderung des arteriellen Blutdruckes beim Menschen. 4) Bradykinin führt zu einer starken Vasodilatation, hat aber ebenfalls keine Wirkung auf die Bronchialmuskulatur. Slow Reacting Substance und Bradykinin werden durch die Einwirkung der AG-AK-Reaktion nicht nur freigesetzt sondern auch gebildet (4).

Das klinische Erscheinungsbild der allergischen Reaktion wird bestimmt von dem Verhältnis der Konzentrationen dieser Substanzen untereinander sowie ihrer Konzentration im "Schockorgan", an dem sich die allergische Reaktion manifestiert, z.B. respiratorische oder gastrointestinale Schleimhaut, Haut, Lungen etc. Weiter ist die Reaktivität der glatten Muskulatur der Individuen oder der Species und die Applikationsweise des Allergens, d.h. ob es auf natürlichem Wege über Haut und Schleimhaut oder durch künstliche parenterale Zufuhr das Schockorgan bzw. den gesamten Organismus erreicht,

von großer Bedeutung für die Symptomatik. Auf die einzelnen klinischen Symptomkomplexe allergischer Reaktionen kann hier nicht eingegangen werden.

Wir haben oben erwähnt, daß Coca und Grove schon früh vermuteten, daß reagine Antikörper nicht gleichzustellen sind mit den anderen, damals bekannten Antikörpern. Die Frage, ob Reagine von einer eigenen Klasse von Immunglobulinen dargestellt werden, blieb jedoch bis in die jüngste Zeit umstritten. Die Erforschung der Reagine ist durch ihre minimale Konzentration im Serum stark eingeschränkt gewesen. Die üblichen Methoden des in vivo Nachweises bestanden in Abwandlungen des Prausnitz-Küstner-Versuches, die zwar sehr empfindlich, jedoch beschränkt sind durch die Gefahr der Hepatitis Übertragung. Indirekte in vitro Nachweise und quantitative Bestimmung von Reaginen beruhten auf der Messung der Histaminfreisetzung aus sensibilisierten Leukozyten nach AG-AK-Reaktion (19, 52), bzw. auf der Bestimmung der blockierenden Antikörper, die eine Histaminfreisetzung hemmen. Agglutinationsreaktionen und radioaktiv-markierte Antikörper-Methoden wurden ebenfalls eingesetzt. Bestimmungen der Reagin-konzentrationen konnten mit allen diesen Mitteln nur approximative Werte ergeben und physikochemische und immunologische Charakterisierungen lediglich relative Aussagen im Vergleich mit bekannten Antikörpern darstellen. (73)

Stanworth gab 1963 einen Überblick über den damaligen Stand des Wissens über Reagine, mit dem gleichzeitig die Bedingungen umrissen wurden, die ein Immunglobulin erfüllen müßte, um als eigene Klasse von reaginen Antikörpern zu gelten. Danach unterscheiden sich Reagine von anderen Immunglobulinen in mehreren Eigenschaften: 1) Reagine binden sich schnell und dauerhaft an Zellen im Hautgewebe von normalen Empfängern und zeigen dort eine viel längere Verweildauer als andere Antikörper. 2) Zeigen sie keine mit den herkömmlichen Methoden zu beobachtende Präzipitation oder Agglutinationsreaktion. 3) Binden sie kein Komplement. 4) Geht die Fähigkeit der Hautsensibilisierung bei Erwärmen auf 56° verloren, während andere Immunglobuline ihre immunologischen Eigenschaften unter diesen Bedingungen beibehalten. 5) Konnte gezeigt werden, daß Reagine die Plazenta nicht

passieren. 6) Können Reagine die Haut von heterologen Spezies nicht sensibilisieren (18, 44, 73). Wir werden im folgenden sehen, daß einige Einschränkungen zu diesen Unterscheidungsmerkmalen später gemacht werden. Elektrophoretische Studien an Seren von Allergikern ergaben recht widersprüchliche Resultate, zeigten jedoch, daß reagine Antikörper in der schnellen beta bis gamma - 1 - Fraktion zu wandern scheinen. Untersuchungen über das Sedimentationsverhalten ließen auf einen Sedimentationskoeffizienten zwischen 7_S und 19_S schließen. Untersuchungen an sensibilisiertem Gewebe zeigten, wie wir schon erwähnten, daß sich Reagine vorwiegend in Haut und Schleimhäuten finden. Weitere Untersuchungen, die in der Diskussion noch ausgeführt werden, ließen vermuten, daß Reagine wie die anderen Immunglobuline in Plasmazellen synthetisiert werden, und daß eine lokale Produktion im Schock-Gewebe wahrscheinlich ist (73). Es konnte auch beobachtet werden, daß das gleiche Allergen einmal die Bildung von Reaginen stimuliert, wenn es auf natürlichem Wege in den Organismus gelangt, aber daß es zusätzlich zur Bildung von präzipitierenden, hitzestabilen Antikörpern führt, wenn es parenteral injiziert wird. Diese letzteren Antikörper können die klinischen Manifestationen der allergischen Reaktion stark herabsetzen, in dem sie das Allergen neutralisieren und somit die Reagin-Allergen-Bindung verhindern. Später konnten diese blockierenden Antikörper der IgG-Klasse zugeordnet werden. Dieser Mechanismus der Produktion von blockierenden Antikörpern ist seit seiner Entdeckung therapeutisch als Desensibilisierung oder Hyposensibilisierung erfolgreich angewendet worden (32, 73).

Alle diese oben angeführten Untersuchungsergebnisse wiesen darauf hin, daß reagine Antikörper eine eigene Immunglobulinklasse darstellen. Nach der Isolierung und Beschreibung der IgA-Klasse der Immunglobuline, schienen eine Reihe von Untersuchungsergebnissen dafür zu sprechen, daß reagine Antikörper zur IgA-Klasse gehören, da IgA physikochemische und biologische Eigenschaften besitzt, die den bei Reaginen angenommenen entsprechen. Andere Untersuchungen widerlegten jedoch diese Theorie, indem sie zeigten, daß ein Patient mit absolutem IgA-Mangel dennoch reagine Aktivität im Serum besaß (34).

2. Immunglobulin E

Eine entscheidende Wende in der Reaginforschung trat ein, als Ishizaka et al das gesamte IgA aus dem Serum von Patienten mit "Ragweed" Pollinose (Ambrosia-Gewächse) mit Anti-IgA Antikörpern präzipitierten, wobei die gesamte reagine Aktivität im Überstand erhalten blieb. Ähnliche Versuche mit IgD, IgM und den verschiedenen Subklassen von IgG führten zu ähnlichen Ergebnissen: die reagine Aktivität ließ sich mit diesen Immunglobulinen nicht präzipitieren. Es gelang diesen Untersuchern, ein Antiserum gegen Reagine herzustellen, welches immunoelektrophoretisch eine Präzipitation mit reagenthaltigem Serum im gamma-1-Bereich zeigte, wobei radioaktiv markierter Antigenextrakt aus Ragweed (Antigen E) eine Antigen-Antikörperbindungsreaktion mit dem gamma-1-Band zeigte. Keines der Immunglobuline A, D, G und M zeigte in diesem Bereich eine Präzipitation, so daß sie postulierten, daß das für diese Reaktionen verantwortliche Protein eine neue Klasse von Immunglobulinen darstellt, welches sie als IgE bezeichneten (33, 34, 39). Weitere Versuche, reagine Aktivität mit IgE zu korrelieren, bestätigten diese Hypothese: die gesamte reagine Aktivität ließ sich mit Anti-IgE-Serum aus dem Serum von Allergikern präzipitieren, ohne die Antikörperaktivität der anderen Immunglobuline zu beeinträchtigen. Fraktioniertes Patientenserum zeigte mittels Radioimmunodiffusion gegen Ragweed Antigen E die stärkste Radioaktivität im IgE-Bereich, welche auch mit der Reaginaktivität übereinstimmte. Die gereinigte IgE-Fraktion aus Allergiker-Serum zeigte eine hochwirksame Hautsensibilisierung mit der Prausnitz-Küstner-Reaktion; Präzipitation dieser Fraktion mit Anti-IgE führte zur vollständigen Entfernung sowohl von IgE als auch von reaginer Aktivität (34).

Etwa um die gleiche Zeit (1965 - 1966) fanden Johansson et al in Schweden ein L-Myelomprotein bei einem Patienten, welches keinem der Immunglobuline A, G, M und D ähnlich war, und welches Eigenschaften besaß, die denen von reaginen Antikörpern in einem hohen Maß entsprachen. Sie konnten dieses Protein auch im Serum von Gesunden nachweisen und in erhöhten Konzentrationen bei Patienten mit allergischem Asthma und Heuschnupfen und bezeichneten es als IgND (10, 41). Eine vergleichende Analyse von IgND und

IgE wurde daraufhin gleichzeitig von Ishizáha und Johannsen und ihren Mitarbeitern durchgeführt, die bestätigte, daß diese Immunglobuline klassenspezifisch und identisch sind (9). Schon 1968 nahm die WHO diese neue Immunglobulinklasse, welche in der internationalen Nomenklatur als IgE bezeichnet wurde, in das Register der Immunglobuline auf.

3. Physikalisch-Chemische und Strukturelle Eigenschaften von IgE

Da IgE im normalen und allergischen Serum nur in äußerst geringen Konzentrationen vorkommt, - die Größenordnung liegt bei Nanogramm pro Milliliter - beruhen die Kenntnisse von physikalisch-chemischen und strukturellen Eigenschaften von IgE fast ausschließlich auf Untersuchungen von Myelom IgE (34).

IgE ist ein Glykoprotein mit einem Kohlehydratanteil von ca. 11 %; das Molekulargewicht beträgt etwa 196.000, die Sedimentationskonstante liegt um S_{20}^{25} (10, 74). Es liegen Beweise für die Existenz eines polymeren IgE mit einer Sedimentationskonstante von $11S$ vor (34). Stärkigelanalysen an reduziertem alkyliertem Myelom IgE ergaben, wie für andere Immunglobuline, daß IgE sich aus 2 leichten und 2 schweren Polypeptidketten zusammensetzt. Die leichten Ketten betragen etwa 20 % des Gesamtproteins und haben ein Molekulargewicht von 22.500. Proteolyse mit Papain ergibt 2 Spaltprodukte, die mit den Fc und Fab-Fragmenten von IgG korrespondieren (IgG als Beispiel für Immunglobulin). Die für IgE charakteristischen antigenen Determinanten waren in dem Fc-Fragment, aber nicht im Fab-Fragment nachweisbar. Das Fc-Fragment hat einen Sedimentationskoeffizienten von $5S$ bei einem Molekulargewicht von 100.000, was schließen läßt, daß es einen Teil der schweren Ketten repräsentiert und keine leichten Ketten enthält (10, 34).

Die klassenspezifischen antigenen Determinanten waren in dem Fc-Fragment, aber nicht im Fab-Fragment nachweisbar. Fc läßt sich in seinem immunologischen Verhalten nicht von Gesamt-IgE unterscheiden, wie sich mit IgE-Antiserum zeigen ließ (34). Es ist auch das einzige Produkt der proteolytischen Spaltung, welches die für Reagine charakteristische

Eigenschaft besitzt, nach Inkubation mit dem spezifischen Allergen die P-K-Reaktion in der Haut eines normalen Empfängers zu hemmen, welches impliziert, daß der Fc-Bereich der für die Bindung an die Zielzelle verantwortliche Teil des IgE-Moleküls ist (43, 74). Allerdings kann letzteres aufgrund methodischer Überlegungen nicht heißen, daß nicht auch andere Bereiche der schweren Ketten beteiligt sind an der Gewebefixation von IgE.

Johannsen berichtet, daß die Proteolyse mit Pepsin zwei kohlehydratreiche Fragmente ergibt, von denen das Schwerere sich in weitere 2 Komponenten spalten läßt. Eines dieser Spaltprodukte, das $(\text{Fab}')_2$ Fragment enthält sowohl Antikörperbindungsstellen als auch einige der antigenen Determinanten, da es sich mit Anti-Fc-Serum präzipitieren läßt. Somit scheinen F(ab')_2 und Fc-Fragment einen Teil des IgE-determinanten Bereiches gemeinsam zu haben. Das F(ab')_2 -Fragment hat eine Sedimentationskonstante von 6_s und ein Molekulargewicht von 142.000 (10).

Spezifisch für das IgE-Molekül ist auch die relativ große Zahl von Methioninresten als Bausteine der schweren Ketten sowie der Cysteinreste im Fc-Fragment (10, 49). IgE unterscheidet sich weiter durch seine kurze Halbwertszeit im Serum (1,5 - 3 Tage) (75), während es sich im Gewebe mittels der P-K-Reaktion mehrere Wochen nachweisen läßt und dort eine Halbwertszeit von ca. 15 Tagen hat. Andere Immunglobuline diffundieren innerhalb weniger Stunden aus dem Gewebe (18, 74).

4. Immunologische Eigenschaften von IgE

Wie wir schon bei der Charakterisierung von Reaginen erwähnt haben, ist eine der wichtigsten Eigenschaften von IgE seine Fixierung an Zellen der Haut und Schleimhäute (34). Ishizaka und Mitarbeiter konnten darstellen, daß die hautsensibilisierende Aktivität eines allergischen Serums in direktem Verhältnis zur IgE-Konzentration dieses Serums steht (35). Die minimale Dosis von IgE zur Auslösung einer positiven P-K-Reaktion beträgt 10^{-5} microgramm N. (49). Ein weiterer wichtiger Befund war, daß Anti-IgE-Antikörper, sowie Anti-L-Ketten Antikörper, die in die Haut von sensibilisierten Individuen injiziert werden, eine

reaktion vom Quaddel-erythem-Typ gibt, ebenso wie das der Fall für Injektion mit Allergen ist (58). Eine Histaminfreisetzung aus isolierten, mit IgE sensibilisierten Leukozyten ließ sich ebenfalls durch IgE zeigen (36). Dies sind weitere Beweise für die spezifische Affinität von IgE an histaminhaltige Mastzellen und Leukozyten und für die These, daß die IgE-Allergenreaktion einen Mechanismus induziert, der zur Freisetzung von Histamin führt. Ein weiterer Beweis für die Klassenspezifität von IgE war die Entdeckung, daß unspezifisches, also nicht gegen Allergen gerichtetes IgE, z.B. Myelom IgE, eine passive Sensibilisierung von menschlichem Hautgewebe blockieren kann, und daß dies mit keinem anderen Immunglobulin vollzogen werden kann. Dieses Phänomen wird zurückgeführt auf einen kompetitiven Mechanismus zwischen spezifischem Antikörper-IgE und unspezifischem IgE um postulierte Bindungs- oder Fixierungsbereiche an Leukozyten und Mastzellen, die durch spezifisches IgE sensibilisiert werden (80). Diese Eigenschaften der Blockierung der P-K-Reaktion und die Fähigkeit der Hautsensibilisierung, die ja beide auf dem gleichen Prinzip beruhen, gehen verloren, wenn IgE für längere Zeit auf 56 °C erwärmt wird. Man nimmt an, daß die Erwärmung eine Veränderung im Fc-Bereich des IgE-Moleküls, der für die Gewebeaffinität verantwortlich sein soll, bewirkt, wodurch eine Adsorption von IgE an Zellen nicht mehr möglich wird. Darüber, ob die eigentlichen Antigenbindungsgebiete der leichten Ketten durch das Erhitzen beeinträchtigt werden, gehen die Meinungen auseinander (34, 40, 74).

Aufgrund einer fehlenden Präzipitationsreaktion mit Allergen hielt man reagierende Antikörper für univalent, d.h. nur mit einem Bindungsbereich für Allergen ausgestattet. Versuche mit Ragweed-Allergen beladenen Erythrozyten zeigten jedoch, daß IgE in höheren Konzentrationen diese Erythrozyten durch die Allergen-IgE Reaktion zur Agglutination brachte, so daß anzunehmen ist, daß IgE wie andere Immunglobuline multivalent, wahrscheinlich bivalent ist (34, 39). Eine Präzipitationsreaktion ist unter den üblichen Bedingungen wegen der niedrigen Konzentrationen von IgE nicht zu beobachten.

Weitere Merkmale von IgE gegenüber anderen Immunglobulinen sind seine Unabhängigkeit von der Gegenwart von Komplement und die äußerst geringen Konzentrationen, die sich in Nabelschnurblut nachweisen ließen (43, 74).

Inzwischen hat sich gezeigt, daß nicht nur menschliches Gewebe sich mit IgE sensibilisieren läßt, sondern daß auch einige nahe verwandte heterologe Species (Subprimaten, Ratte, Schwein) eine PCA-Reaktion (Passive cutaneous anaphylaxis) mit IgE zeigen (24, 49, 60). Die PCA-Reaktion entspricht bei Tieren der P-K-Reaktion des Menschen: Antikörper wird in die Haut eines gesunden Tieres injiziert, nach einer kurzen Latenzzeit führt die intravenöse Injektion von farbstoffmarkiertem Antigen zu einer intensiven Gefäß- und Farbreaktion am Ort der Antikörperinjektion (32, 44). Die These, daß reagene Antikörper heterologe Species nicht sensibilisieren können, ließ sich demnach nicht halten.

Über die eigentliche immunologische Reaktion an den Gewebeleukozyten und Mastzellen und den Mechanismus der Histaminfreisetzung ist noch wenig bekannt (74). Man nimmt an, daß durch die Reaktion von IgE mit einem spezifischen Allergen ein Enzymsystem aktiviert wird, welches die Freisetzung von Histamin und anderer chemischen Mediatoren bewirkt (6, 74). Die "Zielzelle" des IgE wird selber nicht irreversibel geschädigt, wie das im Fall von zytolytischen Antikörpern unter der Einwirkung von Komplement geschieht (74). Man nimmt an, daß zwei oder mehr Moleküle IgE notwendig sind, um einen "hautreaktiven Komplex" mit einem Allergenmolekül zu bilden. Untersuchungen an IgG und Fc-Fragment haben zu der Hypothese geführt, daß das Fc-Fragment sich ohne Veränderung seiner Struktur an komplementäre Regionen der Zielzelle fixiert, und daß durch die Reaktion mit Allergen eine Veränderung der Kettenformation im Fc-Bereich bewirkt wird, die weitere spezifische Determinanten oder Seitenketten dort exponiert. Auf diese Weise soll eine Verknüpfung mehrerer IgE-Moleküle stattfinden, welche zusammen sogenannte "Gewebe-Aktivierende-Bereiche" (tissue-activation-sites) bilden. Möglicherweise werden durch Allergen die Fab-Regionen zu Gewebe-aktivierenden-Bereichen zusammengeschlossen. Diese Bereiche

sollen sich dann mit einem Enzym oder anderem Substrat an der Zielzellen verbinden, wodurch die Reaktionskette der Histaminfreisetzung induziert wird (34, 74).

5. Die klinische Bedeutung von Immunglobulin E

Nach der Isolierung und Beschreibung der Immunglobulinklasse E als identisch - oder zumindest teilweise identisch - mit reaginen Antikörpern und Entwicklung von Methoden zur quantitativen IgE-Bestimmung, wurden letztere zuerst eingesetzt zur Ermittlung der IgE-Konzentration im Serum von Normalkollektiven und bei Patienten mit verschiedenen Symptomen allergischer Erkrankungen vom Soforttyp. Eine internationale Einheit (oder unit) gilt als der 10.000 Teil eines von der WHO definierten Standards und beträgt zwischen 2 und 2,42 Nanogramm (43, 49). IgE ist im Serum von Normalpersonen nur in äußerst geringen Konzentrationen nachweisbar und zeigt dort eine Streubreite von 0 - 1.000 ng/ml, wobei mittlere Konzentrationen bei den verschiedenen untersuchten Kollektiven erheblich variieren und in einem Bereich zwischen 80 und 200 Units/ml liegen (42, 43, 49). Patienten mit allergischer Symptomatik wie "extrinsic" Asthma, Heuschnupfen, allergische Rhinitis zeigen in der Regel, zumindest während der aktuellen Allergenexposition, erhöhte IgE-Serumkonzentrationen, die ein mehrfaches der Norm betragen können (11, 25, 43, 47, 72, 82), wobei es aber so viele Ausnahmen gibt, d.h. Allergiker mit normalen IgE-Spiegeln, daß die Gesamt-IgE-Konzentration als alleiniges diagnostisches Kriterium einer Allergie vom Soforttyp unzureichend ist. Die Entwicklung einer Bestimmungsmethode für spezifisches IgE hat die diagnostische Relevanz der IgE-Bestimmung jedoch erheblich verbessert (12, 23). Bei anderen allergischen Symptomenkomplexen vom Soforttyp wie Urtikaria, Quincke-Ödem und Anaphylaxie, die in den meisten Fällen durch Nahrungs- oder Arzneimittelallergene vermittelt werden, ließen sich solche konstanten IgE-Erhöhungen nicht nachweisen, was etwas widersprüchlich ist, da diese Reaktionen ohne Zweifel auf reagine Aktivität zurückzuführen sind. Möglicherweise spielt die meistens nur kurze und seltene Allergenexposition bei diesem Phänomen eine Rolle (43). Dagegen zeigen die meisten bisher untersuchten Fälle von Neurodermitis (atopische Dermatitis, atopisches

Ekzem) hohe Serum IgE-Konzentrationen, die in einer gewissen Abhängigkeit von der jeweiligen klinischen Aktivität der Erkrankung stehen (43, 47, 49). Bei Neurodermitis läßt sich bei weitem nicht in jedem Fall eine kutane Sensibilisierung gegen Allergen nachweisen, obwohl Nahrungsmittelallergene, insbesondere Milch, Eier und Weizen in der Pathogenese eine Rolle spielen (18).

Wir werden auf das IgE-Verhalten bei atopischen Erkrankungen in der Diskussion noch ausführlich eingehen.

Die Beteiligung oder zumindest die Anwesenheit von IgE läßt sich aber auch bei Krankheiten feststellen, die ursprünglich nicht in einen Zusammenhang mit reaginer Aktivität gebracht werden können. Dieser Befund ist besonders hervorstechend bei verschiedenen Wurmerkrankungen: hohe Serum-IgE-Konzentrationen werden gemessen bei *Ascaris-Iumbricoides*, *Toxocara-canis*, *Capillaris Philippinensis*, Trichinose und verschiedenen anderen parasitären Infektionen, die in der Regel nach spezifischer Behandlung zur Norm zurückkehren (43, 49, 61). Stanworth meint, daß IgE in diesen Fällen eine Schutzfunktion erfüllt mittels eines Mechanismus, der die Schleimhaut-permeabilität verändert, so daß die Parasiten in das Schleimhautlumen ausgestossen werden (74). Diese These ließ sich bis jetzt nicht bestätigen, und die Rolle von IgE bei parasitären Infektionen bleibt unklar. Auf jeden Fall scheinen bestimmte Parasiten zur gesteigerten Synthese von IgE zu führen, so daß anzunehmen ist, daß sie einen spezifischen allergenen Reiz darstellen (43). Eine Beziehung zwischen IgE und chronischen sinopulmonalen Infekten ließ sich nicht herstellen (49). Schwarz und Mitarbeiter untersuchten ein Kollektiv von 26 Patienten mit IgA-Mangel hinsichtlich einer Korrelation zwischen Infektanfälligkeit und Serum-IgE-Konzentrationen. Weder bei Patienten mit normalen oder erhöhten IgE-Werten noch bei solchen mit kombinierten IgA-IgE-Mangel ließ sich eine Beziehung zwischen IgE und Infektanfälligkeit herstellen (27, 69).

Andere Untersucher hingegen beobachteten bei Patienten mit ataxie-teleangiektasie Syndrom, von denen die meisten einen absoluten IgA-Mangel haben, eine Infektanfälligkeit bei gleichzeitigem IgE-Mangel (69).

Untersuchungen über das Verhalten von IgE bei mono- und polyklonaler Hypergammaglobulinaemie zeigten deutlich erhöhte IgE Serumwerte bei Rheumatoider Arthritis und chronischer Nephritis, eine signifikante Verminderung bei Leberzirrhosen, Myelomen, Hämoblastosen und Retikulosen sowie bei Hypergammaglobulinämien ohne klinische Symptomatik. Normale IgE-Konzentrationen fanden sich bei chronischer Hepatitis, M. Waldenström, Colitis Ulcerosa und M. Crohn sowie bei Kollagenosen. Die Autoren schlossen aus diesem Befund, daß IgE z.T. anderen Steuerungsmechanismen unterliegt als die anderen Immunglobuline (5). Weiterhin wurden erhöhte IgE-Serumkonzentrationen beobachtet beim Wiskott-Aldrich Syndrom, Di George Syndrom, Multiplem Myelom und infektiöser Mononukleose, obwohl andere Autoren diese Befunde nicht in alle Fällen reproduzieren konnten (46, 49). Bei zwei Säuglingen mit infantiler Panarteriitis nodosa waren sehr hohe IgE-Konzentrationen im Serum gemessen worden (46).

Interessant sind einige Einzelbefunde der letzten Zeit aus der Pädiatrie. Hill et al fanden bei 3 Kindern mit chronischem Ekzem und rekurrierenden Staphylokokkenabszessen sehr hohe Serum IgE Spiegel und mangelnde Chemotaxis der neutrophilen Granulozyten. Eine Hemmung der Neutrophilen konnte in vitro induziert werden durch Inkubation der Zellen mit histaminhaltigem Serum. Die Untersucher folgerten daraus, daß bakterielle Infektionen möglicherweise auf eine gestörte Chemotaxis zurückzuführen seien, die wiederum bedingt sein könnte durch chemische Mediatoren wie Histamin, die durch das Zusammenwirken von IgE und Allergen freigesetzt werden (31).

Ähnliche Beobachtungen machten Buckley et al bei zwei Knaben mit schweren rekurrierenden Haut- und Lungenabszessen und chronischer Dermatitis, normalem IgG, IgA und IgM aber sehr hohen IgE-Konzentrationen im Serum bei positivem Hauttest für Pollen und andere Inhalations-

allergene ohne klinische Manifestation. Auch hier scheint ein Mechanismus wirksam zu sein, der die zelluläre Immunität beeinträchtigt. (14)

Diese sind nur einige Beispiele von abweichenden IgE-Verhalten bei verschiedenen Erkrankungen, die sich noch weiter ergänzen lassen. Bis auf die letzten Beispiele läßt sich aus den IgE-Serum-Konzentrationen keine pathogenetische Beziehung zu den geschilderten Krankheitsbildern herstellen, und es wäre auch unrealistisch zu erwarten, daß ein einzelnes Agens den Schlüssel zu dem Verständnis derart heterogener Symptomkomplexe liefern könnte. Noch mehr Unklarheit über die immunologische Rolle von IgE entstand, als festgestellt wurde, daß IgE im Serum von Karzinompatienten häufig vermindert ist bei gleichzeitig geringerer Frequenz von positiven Allergentests und klinischer Allergie, und daß allergische Symptome beim Auftreten der malignen Erkrankung verschwanden (49). Möglicherweise ist diese Erscheinung nur ein Glied in der Kette von Faktoren, die zu dem partiellen Versagen des Immunsystems gegenüber der Krebszellenproliferation führt.

Untersuchungen über das Vorkommen von IgE in verschiedenen exokrinen Körperflüssigkeiten zeigten, daß IgE im Harn von Normalpersonen in sehr geringen Mengen nachweisbar ist, und daß es zu über 90 % aus einer lokalen Produktion stammt (43). IgE ließ sich auch fluoreszenzoptisch in der glomerulären Kapillarwand von Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen nachweisen, ohne daß eine Ablagerung von anderen Immunglobulinen gleichzeitig beobachtet wurde. Erhöht IgE-Kongentrationen im Harn bei Glomerulonephritis oder Nephrotischem Syndrom wurden nicht beobachtet (49).

Kolostrum zeigt ebenfalls hohe IgE-Konzentrationen von mehreren 100 Nanogramm pro Milliliter, und verhält sich dort ähnlich wie IgA. Wie letzteres stammt es fast ausschließlich aus einer lokalen Produktion in den Milchdrüsen (43). Über das Vorkommen von IgE im Nasensekret und Sputum von Normalpersonen sowie in erhöhten Kongentrationen bei Asthmatikern und Pollinotikern ist berichtet worden. Tränenflüssigkeit

etwa 1/3 der Fälle mit längerer Krankheitsdauer (18, 28), wobei oft beobachtet wird, daß sich die Rhinopathie völlig zurückbildet und ein isoliertes Pollenasthma übrig bleibt. Die symptomatische Therapie erfolgt mit Antihistaminika oder Kortikosteroiden. Diese Behandlung ist aus naheliegenden Gründen auf die Dauer nicht wünschenswert, dagegen ist die De- oder Hyposensibilisierung, die schon oben beschrieben wurde, in jedem Fall einer Pollenallergie angezeigt (18, 28). Die parenterale Injektion der spezifischen Allergens führt sowohl zu einem Anstieg von IgE als auch von blockierenden Antikörpern der IgG-Klasse, welche letztere nur mit dem auf physiologische Weise in den Körper oder an die Schleimhaut gelangenden Allergen reagiert und es neutralisiert, wodurch das IgE praktisch ohne Funktion bleibt. Wenn die Desensibilisierung eingestellt wird, sinkt die Konzentration der blockierenden Antikörper bis zur Wiederaufnahme der Behandlung ab. Eine Korrelation zwischen IgE-Konzentration und Schwere der pollinotischen Symptomatik läßt sich ebensowenig herstellen wie eine Beziehung zwischen Titer der blockierenden Antikörper und Besserung der Beschwerden (18, 45). Allerdings meinten Levy und Osler eine Verminderung der leukozyten-sensibilisierenden Aktivität des Serums von hyposensibilisierten Patienten beobachten zu können (53).

Wie schon eingangs angeführt wurde, ist die Symptomatik der vasomotorischen Rhinopathie nicht auf eine allergische Reaktion zurückzuführen, sondern auf eine pathogenetisch nicht geklärte Überempfindlichkeit der vegetativen Reflexmechanismen (55). Diese Überempfindlichkeit ist nicht auf die Nase beschränkt, sondern es ist anzunehmen, daß sie für den ganzen Organismus gilt. Die Nasenschleimhaut scheint aber als "vegetatives Erfolgsorgan" besonders geeignet dafür zu sein, hormonelle und psychische Dysregulationen sowie verschiedene exogene Reize zu manifestieren und sichtbar zu machen (20, 55). Häufig vorkommende Komplikationen der Rhinitis vasomotoria sind Sinusitiden und Sinobronchitiden, Asthma dagegen nur selten (20, 55). Die kausale Therapie besteht in der Beseitigung einer eventuellen endokrinen Dysregulation, gegebenenfalls in einer psychotherapeutischen Behandlung. Eine symptomatische Behandlung mit einer Koagulation der Schleimhaut der unteren Nasenmuskel läßt sich ambulant schnell und wiederholt durchführen und zeigt relativ gute Erfolge. Versuche, die vegetative Nervenversorgung durch operative Maßnahmen zu verändern (Durchtrennung der N. Vidianus oder des N. Petrosus superficialis) können noch nicht beurteilt werden (55, 62).

II. Methoden

=====

A. Klinische Untersuchungen

1. Patienten

Insgesamt 94 Patienten im Alter zwischen 10 und 68 Jahren, davon 44 weiblichen und 50 männlichen Geschlechtes, wurden von November 1974 bis Ende Januar 1975 untersucht, 58 Patienten kamen zur primären Allergiediagnostik, meist wegen eines Heuschnupfens über niedergelassene Ärzte oder andere Polikliniken in die Allergiesprechstunde der Medizinischen Poliklinik des Klinikum Steglitz (Prof. Dr. H. Michel), die übrigen 36 Patienten wurden in der Hals-Nasen-Ohren-Poliklinik des Klinikum Steglitz (Prof. Dr. Zühlke) aufgrund der Diagnose einer rhinitis vasomotoria non allergica behandelt. Bei keinem der Patienten war eine spezifische Hyposensibilisierung vorausgegangen.

2. Allergologische Diagnostik

Die Allergie- bzw. Rhinopathie-Anamnese wurde mittels eines zu diesem Zweck erstellten Fragebogens erhoben. Bei allen Patienten wurde als direkter kutaner Allergennachweis ein einfacher Prick-Test durchgeführt, bei den Pollinotikern wurden die handelsüblichen Pollengruppen und Einzelextrakte (Bencard Prick and Scratch Testing Solution) geprüft; bei den Patienten mit perennaler Rhinopathie außer Pollengruppenextrakten auch die üblichen Inhalationsallergene in Gruppen- und Einzelextrakten. Bei allen Patienten mit negativem Prick-Testergebnis oder positivem Ergebnis für ganzjährige Allergene, sowie bei einigen Kontrollpatienten mit stark positiven kutanen Reaktionen für Pollen- und Hausstauballergene wurden intranasale Allergentestungen mit den infrage kommenden Inhalationsallergenen durchgeführt um die Diagnose zu erhärten bzw. diese Methode zu kontrollieren. Die Ergebnisse wurden ausgewertet wie beschrieben (12, 66, 85).

3. HNO-Untersuchungen

Alle Patienten wurden in der HNO-Poliklinik des Klinikum Steglitz unter besonderer Berücksichtigung der Rhinoskopie untersucht. Zur Objektivierung von eventuell vorkommenden Nasenatmungsbehinderungen wurde bei fast allen Patienten eine Rhinomanometrische Untersuchung mit Abschwellversuch durchgeführt (55, 63). Weiterhin wurden zum Ausschluß von pathologischen Veränderungen der Nasennebenhöhlen, wie Entzündungen, degenerative Erscheinungen etc., röntgenologische Befunde der Nasennebenhöhle erhoben.

4. Internistische Untersuchung

Ein allgemeiner internistischer Untersuchungsstatus und Anamnese wurde bei allen Patienten von der Verfasserin erhoben, um eventuell vorkommende klinisch erfaßbare Befunde, die Diagnose und Behandlung sowie unsere Ergebnisse beeinflussen konnten bzw. behandlungsbedürftig erschienen, auszuschließen oder gegebenenfalls zur weiteren Abklärung und Behandlung weiterzuleiten.

B. Sekretgewinnung

Die üblichen Methoden der Nasensekretgewinnung mittels Spülung der Nase mit verschiedenen Flüssigkeiten, Aufsaugen des Sekretes mit Watte oder andere ähnliche Verfahren führen zu wesentlichen Unsicherheitsfaktoren hinsichtlich der Zusammensetzung des unter diesen Bedingungen produzierten Sekretes, des Einflusses von weiteren notwendigen Verarbeitungsverfahren (Dialyse etc.) auf eventuell zu untersuchende Eiweißkörper, sowie der Beurteilung der Ergebnisse von quantitativen Untersuchungen (54, 62, 76, 81).

Um einige von diesen Schwierigkeiten zu umgehen haben wir eine unspezifische Reizung der Nasenschleimhaut angewendet, womit wir in den meisten Fällen genügend Sekret zur direkten quantitativen Bestimmung

von Immunglobulin E und Albumin gewinnen konnten. Wir werden auf die Probleme, die mit diesen wie mit anderen Methoden der Nasensekretgewinnung verbunden sind, in der Diskussion eingehen.

Die Reizung erfolgte mit pulverisierter Cortex Quillajae (Seifenrinde), dessen pharmakologische Wirksubstanz ein Saponin ist, welches lokal schleimhautreizend und expektorationsfördernd wirkt ohne eine Resorptivwirkung aufzuweisen (48).

Nach rhinoskopischer Inspektion zum Ausschluß von Schleimhautläsionen oder Blutungen, wurden die Patienten aufgefordert, eine kleine Prise von diesem Pulver in jede Nase zu inhalieren (wie Schnupftabak) und danach ca. 5 Minuten zu warten ohne sich zu schnauben. In der Regel genügten wenige Körnchen von Cortex Quillagjae auf der Nasenschleimhaut, um in dieser Zeit eine deutliche Rhinorrhoe herbeizuführen, so daß ca. 1 - 2 ml des meist auffallend viskösen Sekrets abgesaugt werden konnte. Das Sekret blieb meistens noch 1 - 2 Stunden bei Zimmertemperatur stehen und wurde dann bis zur Albumin- und Immunglobulin E-Bestimmung bei -20°C aufbewahrt.

Bei der gleichen Gelegenheit wurde venöses Blut abgenommen, bei 3.000 U/min 20 Minuten lang zentrifugiert und das Serum ebenfalls bei -20°C gelagert.

C. Bestimmungsmethoden

=====

1. IgE-Bestimmung

Die IgE-Bestimmung wurde mit einem handelsüblichen Radioimmunosorbenttest (RIST) durchgeführt (Phadebas-Radioimmuno-IgE, Deutsche Pharmacia Fft/M). Das Prinzip dieser Methode ist in Kürze folgendes: Ein an einer festen Phase (Cellulose, Sephadex^(R)) kovalent gebundener Anti-IgE-Antikörper wird mit der zu analysierenden Materialprobe oder Standard-IgE-Lösung und mit J^{131} -markiertem IgE inkubiert. Das markierte IgE und das unmarkierte IgE konkurrieren miteinander um die Antikörperbindungsstellen des Anti-IgE; je weniger unmarkiertes IgE in der Probe vorhanden

ist, um so mehr wird markiertes IgE an Anti-IgE gebunden. Nach der Inkubation wird das nichtgebundene IgE-J¹³¹ aus der Probe herausgewaschen, die verbleibende Aktivität in einem gamma-Zähler gemessen und prozentual auf den Leerwert bezogen, woraus sich das Verhältnis des unbekannten IgE in der Probe errechnen läßt. Die Konzentration des Analysen-IgE läßt sich dann von der Eichkurve, die mit Verdünnungen einer standardisierten IgE-Lösung erstellt wurde, ablesen. Diese Methode hat eine Empfindlichkeit von 1 U IgE/ml bei unverdünnten Proben (43, 50, 51).

Die Bestimmung der Serum-Ig-E-Konzentrationen wurde in üblicher Weise nach der Arbeitsanleitung der Hersteller des Phadebas^(R) IgE-Tests durchgeführt.

Das Nasensekret wurde nach dem Auftauen mit 8.000 - 10.000 U/min bei -4°C für 30 Minuten zentrifugiert und der Überstand für die Albumin- und IgE-Bestimmung verwertet in Anlehnung an die Befunde von Ishizaka und Newcomb, die feststellten, daß die IgE-Konzentrationen in den Sol- und Gelphasen von Sputum sich nicht wesentlich unterschieden (37). Der RIST wurde dann mit Sekretverdünnungsfaktoren zwischen 2 und 5 (in Abhängigkeit von der Menge des zur Verfügung stehenden Materials) in vorgeschriebener Weise durchgeführt.

2. Albuminbestimmung

Die Albuminkonzentration in den einzelnen Sekretproben wurde mit der radialen Immunodiffusionsmethode nach Mancini mit Immunodiffusionsplatten (M-Partigen^(R), Behring) bestimmt. Alle Proben hatten einen Verdünnungsfaktor von 2.

III. Ergebnisse

=====

A. Klinische Ergebnisse

1. Anamnese und Allergietestung

Aufgrund der Anamnese und den Ergebnissen der Allergentestungen teilten sich die Patienten in folgende Gruppen:

- a) 34 Patienten mit Rhinitis Vasomotoria im Alter zwischen 16 und 68 Jahren, mittleres Alter 38 Jahre, davon 22 Frauen und 12 Männer. Die Prick-Tests für Inhalationsallergene ergaben in diesen Fällen keinen Hinweis für eine allergische Hautsensibilisierung. 3 von diesen Patienten litten an "intrinsic" Bronchialasthma und 2 an allergischer Urtikaria. 50 % der Vasomotoriker litten länger als 5 Jahre an einer Rhinopathie, bei 7 waren zu einem früheren Zeitpunkt Nasenseptumoperationen durchgeführt worden, 3 davon nach Nasenbeintrauma, welches als Auslöser der Beschwerden angegeben wurde. Weitere 6 Patienten gaben kleinere Eingriffe wie Polypektomie und Muschelkaustik in ihrer HNO-Anamnese an. Bei 4 der Vasomotoriker waren Allergien in der Familienanamnese bekannt.
- b) 40 Patienten mit Pollinosis, im Alter zwischen 10 und 51 Jahren, mittleres Alter 26 Jahre; davon 14 Frauen und 26 Männer. 12 der Pollinotiker hatten weitere allergische Symptome wie Pollenasthma und/oder eine anamnestisch gesicherte allergische Dermatoze. (Unter allergischen Dermatosen werden Hauterscheinungen zusammengefaßt im Sinn einer allergischen Urtikaria, Neurodermitis, atopisches Ekzem etc.)(18). 5 Kinder im Alter zwischen 10 und 13 Jahren, die alle noch präpubertär waren und die wir deshalb gesondert berücksichtigten, gehörten zu dieser Gruppe; eines von ihnen litt an einer Neurodermitis. 60 % der Pollinotiker zeigten die allergische Symptomatik länger als 5 Jahre. Bei 5 waren meist im Kindesalter Polypektomien durchgeführt worden, bei einem war nach Nasenbeintrauma eine Septumoperation erfolgt. 24 aus dieser Gruppe konnten allergische Erkrankungen in der Familienanamnese angeben.

- c) 20 Patienten mit perennialer allergischer Rhinitis im Alter zwischen 14 und 46 Jahren, mittleres Alter 30 Jahre; davon 12 männlichen und 8 weiblichen Geschlechtes. 3 dieser Patienten hatten zusätzlich allergisches Asthma und/oder allergische Dermatosen. Bei 13 dieser Patienten war ursprünglich die Diagnose einer nicht-allergischen Rhinitis vasomotoria gestellt und eine entsprechende Behandlung begonnen worden. Nach der kutanen Allergentestung mußte diese Diagnose jedoch revidiert werden, da eine eindeutige Sensibilisierung für verschiedene Inhalationsallergene nachgewiesen werden konnte. Bei 9 Patienten dauerte die Symptomatik länger als 5 Jahre. 3 Patienten gaben anamnestisch ein Nasenbeintrauma mit nachfolgender Septumplastikoperation an, bei 4 waren kleinere Eingriffe wie Polypektomie und Muschelkaustik durchgeführt worden. In 2 Fällen waren Allergien in der Familienanamnese bekannt.

2. Ergebnisse der HNO-Diagnostik

a) Rhinoskopische Befunde

Von 94 Patienten hatten insgesamt 60 (63 %) eine Nasenmuschelhypertrophie und/oder Nasensetumveränderungen im Sinn von Deviationen, Leisten oder Defekte. Bezogen auf die einzelnen Gruppen waren das 70 % der Vasomotoriker, 55 % der Pollinotiker und 75 % der Patienten mit perennialer allergischer Rhinitis.

b) Rhinomanometrische Befunde:

Von 89 Patienten, bei denen die Nasenfunktionsprüfung durchgeführt worden war, zeigten 68 (77 %) eine ein- oder doppelseitige Nasenatmungsbehinderung, die sich in den meisten Fällen nach Abschwellen der Nasenschleimhaut mit Privin vollständig oder zumindest teilweise zurückbildete. Dies traf für 31 von 33 Vasomotorikern, 24 von 36 Pollinotikern und 16 von 18 Patienten mit allergischer Rhinitis zu. Zur Darstellung des Rhinoskopischen und Rhinomanometrischen Befundes siehe Abb. 1.

c) Röntgenbefunde

Von 76 Patienten, bei denen eine radiologische Untersuchung der Nasennebenhöhlen erfolgte, zeigten 27 (35 %) Veränderungen der MNH im Sinn von Schleimhauthyperplasien im Bereich der knöchernen Wandungen. Das waren 11 von 31 Vasomotorikern, 8 von 28 Pollinotikern und 8 von 17 Patienten mit allergischer Rhinitis. Bei 6 weiteren Patienten wurde eine Sinusitis festgestellt, die in einigen Fällen klinisch stumm verlief. In 4 Fällen handelte es sich dabei um eine chronisch-rezidivierende Sinusitis aufgrund einer allergischen Rhinitis und bei den übrigen zwei um Patienten mit einer Rhinitis vasomotoria, die zusätzlich unter einem Bronchialasthma litten. Möglicherweise hat sich bei diesen Patienten als Folge der Nasenatmungsbehinderung und Abflußbehinderung im MNH-Bereich ein Sino-Pulmonales Syndrom gemischter Ätiologie entwickelt (20, 29).

Die Ergebnisse der intranasalen Allergentestung werden in der Diskussion besprochen.

B. Ergebnisse: IgE Konzentrationen im Serum und Nasensekret und Albuminkonzentrationen im Nasensekret

Bei der Beurteilung der Ergebnisse der IgE-Bestimmungen muß berücksichtigt werden, daß die IgE-Konzentrationen sowohl bei Kindern als auch bei Patienten mit "intrinsic" (nicht allergisch bedingtem) und "extrinsic" (allergisch bedingtem) Asthma und allergischen Dermatosen anders ausfallen können als bei erwachsenen Normalpersonen (43). Aus diesem Grund haben wir die Patienten, die diese Kriterien aufwiesen, innerhalb der 3 Krankheitsgruppen auch gesondert betrachtet. Im statistischen Vergleich der Krankheitsgruppen untereinander haben wir zum einen die Häufigkeitsverteilung der IgE-Konzentrationen innerhalb der Gesamtgruppen und zum anderen die Häufigkeitsverteilung der IgE-Konzentrationen abzüglich der Kinder und Patienten mit Asthma und/oder atopischen Dermatitis vorgenommen. Die statistische Auswertung erfolgte mit Kontingenztafeln. Die zu vergleichenden Parameter waren: 1) IgE-Konzentrationen im Serum, 2) IgE-Konzentrationen im Nasensekret, 3) Albuminkonzentration im Nasensekret, 4) der Quotient IgE Serum : IgE Nasensekret, 5) der Quotient

IgE Nasensekret : mg Albumin, 6) der Quotient IgE im Serum : IgE im Nasensekret pro mg Albumin. Sowohl zwischen den Gesamtgruppen als als zwischen den Kollektiven ohne Kinder, Asthma und at. Dermatitis bestanden Unterschiede von statistischer Signifikanz für IgE Konzentrationen im Serum, IgE-Konzentrationen im Nasensekret und IgE im Nasensekret : mg Albumin in dem Sinn, daß die IgE-Werte dieser Parameter bei der nicht allergischen Rhinopathie deutlich niedriger lagen als bei den allergisch bedingten Rhinitiden. Die Quotienten aus IgE Serum : IgE Nasensekret zeigten dagegen keine charakteristische Verteilung. Wir werden auf diese Ergebnisse bei der Erläuterung der Kontingenztafeln noch näher eingehen.

Innerhalb jeder Krankheitsgruppe bestand eine ausgesprochene Asymmetrie der IgE-Verteilungskurve zugunsten der höheren Konzentrationen. Das zeigte sich darin, daß die arithmetischen Mittelwerte erheblich (bis zu 400 %) höher lagen als die entsprechenden Zentralwerte und galt für die IgE-Konzentrationen sowohl bezüglich des Serums als auch des Nasensekrets. Aus diesem Grund haben wir den Zentralwert als geeigneten Mittelwert angenommen.

Eine Ausnahme bildete die Gruppe der Vasomotoriker nach Abzug derjenigen Patienten, die ein "intrinsic" Asthma und/oder Symptome einer allergischen Dermatoze zeigten. Hier fielen Zentralwert und arithmetischer Mittelwert annähernd zusammen. Da man nach Abschluß der klinischen Diagnostik davon ausgehen konnte, daß bei diesen Patienten alle pathologischen Faktoren ausgeschlossen waren, die die IgE-Spiegel beeinflussen konnten, wurden die arithmetischen Mittelwerte und Variationsbreiten der IgE-Konzentrationen als die von uns ermittelten "Normalwerte" betrachtet und dem später vorzunehmenden Vergleich aller Gruppen untereinander zugrunde gelegt.

1. Vasomotoriker

a) IgE-Konzentrationen im Serum

Die zuletzt beschriebene Gruppe derjenigen Vasomotoriker, die also praktisch unser Normalkollektiv darstellen, bestand aus 29 Personen. Die mittlere IgE-Konzentration im Serum betrug 50 U IgE/ml (ZW) bzw. 62 U IgE/ml (ma) mit einer Variationsbreite von 10 - 192 U IgE/ml. Rechnet man die 5 Vasomotoriker hinzu, die zusätzlich ein Bronchialasthma und/oder eine atopische Dermatitis zeigten, lagen die Werte von 4 von ihnen unter 192 U/ml, der fünfte zeigte eine Serum-IgE-Konzentration von 260 U/ml. Die Gesamtgruppe von 34 Patienten zeigte demnach einen Zentralwert von 51 U IgE/ml (71,5 U IgE/ml ma) mit einer Variationsbreite von 10 - 260 IgE U/ml.

b) IgE im Nasensekret

Bei 27 der "normalen" Vasomotoriker konnte Nasensekret zur IgE-Bestimmung gewonnen werden. Die mittlere IgE-Konzentration betrug 18 U/ml (ma - 19 U/ml) mit einer Variationsbreite von 0 - 48 IgE U/ml. Demgegenüber betrug die mittlere IgE Konzentration der Gesamtgruppe (n = 31) 23 (mz) bzw. 24 (ma) U/ml mit einer Variationsbreite von 0 - 82,5 U/ml. Hier lagen die Werte von 3 von 4 Patienten mit zusätzlicher Symptomatik über 48 U/ml (54, 66 und 82,5 U IgE/ml resp.). Eine deutliche Beziehung zwischen Serum- und Sekret IgE-Konzentrationen bestand nicht. Eine Patientin, die eine allergische Hautreaktion auf Jod anzeigten hatte, zeigte jedoch eine höhere Sekret- als Serumkonzentration: IgE im Serum = 31 U/ml, IgE im Sekret = 54 U/ml und in einigen Fällen bestand eine Serum : Sekret-Relation von 1 : 1 (siehe Abbildung 4 und Tabelle 1).

c) Albumin im Nasensekret

Die Albuminkonzentration pro ml Nasensekret betrug bei allen Gruppen im Mittel 3,6 mg/ml mit einer Streuung von 0,4 - 11,4 mg/ml. Da die Häufigkeitsverteilung unter den einzelnen Gruppen keine statistische Signifikanz zeigte, wird die Albuminkonzentration im einzelnen nicht weiter aufgeführt werden.

d) Ig E im Nasensekret/mg Albumin

Die IgE-Konzentration im Nasensekret bezogen auf 1 mg Albumin betrug bei 26 Vasomotorikern ohne zusätzliche Symptomatik im Mittel $8 (m_z)$ bzw. $11 (m_a)$ U IgE/mg Albumin mit einer Variationsbreite von 0 - 77,5 U IgE/mg Albumin. Die Gesamtgruppe zeigte mittlere Konzentrationen von 10 bzw. 14 U IgE/mg Albumin mit einer Variationsbreite von ebenfalls 0 - 77,5 U IgE/mg Albumin, woraus ersichtlich wird, daß alle Werte innerhalb der aufgenommenen "normalen" Streuung lagen.

Wir haben also als "normale mittlere Konzentrationen ca. 60 U IgE/ml Serum (Var. 10 - 192), 19 U IgE/ml Nasensekret (Var. 0- 48) und 11 U IgE/im Nasensekret/mg Albumin (Var. 0 - 77,5) ermittelt.

Von der Gesamtgruppe der Vasomotoriker lagen 14 von 34 (41 %) über dieser mittleren Serumkonzentration, 17 von 31 (55 %) über der mittleren Sekretkonzentration und 9 von 30 (30 %) über der mittleren IgE Konzentration im Nasensekret pro mg. Albumin.

Innerhalb des Normalkollektives lagen 10 von 29 (34 %) über der mittleren Serumkonzentration, 13 von 27 (48 %) über der mittleren Sekretkonzentration und 5 von 26 (19 %) über der mittleren IgE Konzentration pro mg Albumin im Nasensekret.

Es muß noch einmal ausdrücklich darauf hingewiesen werden, daß sich Angaben von "Normal"werten immer auf die Werte beziehen, die wir bei dem Kollektiv der Vasomotoriker ermittelten, die neben der Rhinopathie keine weiteren, die IgE-Konzentration beeinflussenden Symptome aufwiesen.

2. IgE bei Pollinotikern

a) Serum

Die Gruppe der Pollinotiker ohne Kinder und Patienten mit zusätzlicher allergischer Symptomatik bestand aus 23 Personen. Die mittlere IgE-

Konzentration lag hier bei 92,5 U/ml (m_z) bzw. 175 U/ml (m_a), mit einer Varianzbreite von 26,5 - 1.025 U IgE/ml. 14 Patienten (60,8 %) zeigten Werte über dem Mittelwert von 60 U IgE/ml, den wir bei unseren Vasomotorikern ermittelt hatten, jedoch nur 3 zeigten Konzentrationen über der an diesem Kollektiv beobachteten oberen Grenze von 192 U IgE/ml, (580, 825, 1.025 U IgE/ml resp.).

Bei allen 3 Patienten waren zu irgendeinem Zeitpunkt Hautreaktionen oder "Ekzeme" aufgetreten deren allergische bzw. nicht-allergische Genese nicht ausgeschlossen werden konnte, da diese Symptome meist mehrere Jahre zurücklagen. Würden wir diese Patienten vorsichtshalber von der Gruppe der isolierten Pollinotiker abgrenzen, so läge die höchste IgE-Konzentration der letzteren bei 167 U IgE/ml, weit unter der durch die Vasomotoriker angegebenen oberen Grenze.

b) Nasensekret

Die mittlere IgE-Konzentration im Nasensekret derselben Gruppe von isolierten Pollinotikern betrug 29 U/ml (zw) bzw. 37 U IgE/ml (ma) mit einer Streuung von 17 - 121 U IgE/ml. Es fällt auf, daß der höchste Wert von 121 U IgE wiederum einem der Patienten mit unklarem Ekzem zugehörig ist. Legen wir wieder die von der "Normalgruppe" der Vasomotoriker ermittelten Werte dem Vergleich zugrunde, so lagen 17 von 22 IgE-Spiegeln über der mittleren Normalkonzentration von 20 U IgE/ml und 5 über der oberen Grenze von 48 U IgE/ml. Eine auch nur annähernd konstante Beziehung zwischen IgE Konzentrationen im Serum und dem entsprechenden Nasensekret konnte auch hier nicht festgestellt werden. Mehrere Patienten zeigten ein 1 : 1 Verhältnis zwischen Serum und Sekret IgE.

c) IgE/mg Albumin im Nasensekret

Die IgE Konzentration im Nasensekret bezogen auf 1 mg Albumin betrug im Mittel 16 U IgE/mg Albumin (mz) bzw. 18,5 U IgE (ma) mit einer Streuung von 2 - 71 U IgE/mg Albumin. 13 von 22 (59 %) Werten lagen über der mittleren Konzentration von 11 U IgE/mg Albumin, aber alle

Werte lagen innerhalb der Varianzbreite der Vasomotoriker von 0 - 48 U IgE/mg Albumin.

d) Kinder und Patienten mit Asthma und/oder allergischen Dermatosen

17 der 40 Pollinotiker litten unter einer zusätzlichen allergischen Symptomatik oder waren jünger als 14 Jahre und noch vor der Geschlechtsreife. Diese Patienten zeigten erheblich höhere IgE Konzentrationen in allen Parametern als die übrigen Pollinotiker. Die mittlere Serum-IgE-Konzentration betrug 242 U IgE/ml (mz) bzw. 472 U IgE/ml (ma), mit einer Streuung von 57 - 2.025 U IgE/ml. 16 von 17 lagen über dem Mittelwert der Vasomotoriker von 60 U IgE/ml und 11 über deren oberer Grenze von 192 U IgE/ml.

Ähnlich verhielt es sich bei den IgE-Konzentrationen im Nasensekret. Der Zentralwert betrug 50,5 U IgE/ml, der arithmetische Mittelwert 173 U IgE/ml mit einer Varianzbreite von 16 - 720 U IgE/ml. 14 von 17 lagen über dem Vasomotoriker-Mittelwert von 20 U/ml und 9 über deren oberer Grenze von 48 U/ml.

IgE im Nasensekret/mg Albumin zeigte einen Mittelwert von 32,5 U IgE/mg Albumin, Variationsbreite von 6 - 193 U IgE/mg Albumin, 14 Werte lagen wiederum über dem Kontrollmittel von 11 U IgE/mg Albumin, und 4 über dessen oberer Grenze von 77,5 U/mg Albumin. Obwohl ein konstanter Verhältnis zwischen Serum und Sekret IgE-Konzentrationen nicht zu erkennen war, zeigten in der Regel hohe Sekretwerte auch hohe Werte in dem entsprechenden Serum, was umgekehrt aber nicht der Fall war. (siehe Abbildung 5 und Tabelle II).

d) IgE im Nasensekret von 5 Kindern

Einen besondern Fall stellten die 5 Kinder dar; bis auf eine 21-jährige Floristin mit Pollenasthma, die eine IgE-Konzentration im Nasensekret von 650 U IgE/ml bei einem Serumspiegel von 1.250 U IgE/ml hatte, zeigten sie die höchsten IgE-Konzentrationen im Nasensekret, und zwar - und das muß ausdrücklich hervorgehoben werden - wiesen 3 von 5 Kindern Sekretkonzentrationen auf, die bis zu 200 % der jeweiligen Serum-IgE-

Konzentration betragen!

Kind a: Serum IgE = 116 U/ml, Sekret IgE = 232 U/ml

Kind b: Serum IgE = 242 U/ml, Sekret IgE = 325 U/ml

Kind c: Serum IgE = 260 U/ml, Sekret IgE = 352 U/ml

Bei einem 10-jährigen Mädchen mit Neurodermitis betrug die Sekret-IgE-Konzentration 254 U/ml bei einer Serumkonzentration von 755 U/ml. Den höchsten Sekretwert von allen Patienten zeigte ein 10-jähriger Junge mit 720 U/ml bei einer Serumkonzentration von 937 U IgE/ml.

Diese Kinder nahmen auch bezüglich des Verhältnisses von IgE im Nasensekret zu Albumin eine vorrangige Stellung ein, wobei die höchste Konzentration von 193 U IgE/mg Albumin allerdings von der o.g. Floristin gezeigt wurde.

Innerhalb der Gesamtgruppe der Pollinotiker (40 Patienten) betrug die mittlere Serum-IgE-Konzentration 112 U/ml (zw), bzw. 301 U IgE/ml (ma) mit einer Varianzbreite von 26,5 - 2.025 U IgE/ml. 30 von 40 (75 %) zeigten Werte über dem angenommenen "Normalwert" von 60 U/ml, 14 von 40 (35 %) lagen über 192 U IgE/ml (obere Grenze der Vasomotoriker).

Die mittlere IgE-Konzentration für Nasensekret betrug 38 U/ml (100 U/ml ma) mit einer Streuung von 13, 5 - 720 U/ml. 31 von 39 Patienten (79 %) zeigten Konzentrationen über dem angenommenen Normalwert (20 U/ml) und 14 von 39 (36 %) lagen über der oberen Normgrenze von 48 U IgE/ml.

Das Verhältnis von IgE Konzentration im Nasensekret : mg Albumin betrug im Mittel 20 U/ml (mz), (ma = 32 U/ml) mit einer Streuung von 2 - 193 U/ml. 26 von 39 (66 %) lagen über der entsprechenden mittleren Konzentration von 11 U IgE/mg Albumin der Vasomotoriker und 4 von 39 über der Variationsbreite von 77,5 U/mg Albumin.

Vergleicht man die Mittelwerte der Gesamtgruppe der Pollinotiker mit den Mittelwerten der Erwachsenen und - außer Heuschnupfen - symptomfreien 29 Pollinotiker, so wird deutlich, wie stark die Kinder und Patienten mit zusätzlicher allergischer Symptomatik die Gesamtmittelwerte erhöhen.

3. Ganzjährige allergische Rhinitis

17 von 20 Patienten mit ganzjähriger allergischer Rhinitis zeigten keine weitere allergische Symptomatik. Die mittlere IgE-Konzentration im Serum betrug 60,5 U/ml ($m = 224,5$ U/ml) bei einer Streuung von 25,5 - 1.700 U/ml. 8 von 17 (47 %) zeigten Konzentrationen über 60 U/ml, und 5 von 17 Werte höher als 192 U/ml.

Die mittlere IgE-Konzentration im Nasensekret betrug 24 U/ml (AMW 56 U/ml) mit einer Streuung von 7,3 - 307 U/ml. 60 % zeigten Werte höher als 20 U IgE/ml, und 5 lagen über der oberen Normgrenze von 48 U/ml.

Die IgE Konzentration im Nasensekret : mg Albumin betrug im Mittel 10 U/mg Albumin mit einer Streuung von 1 - 48 U/ml. 7 von 15 (46,6 %) lagen über 11 U IgE/mg Albumin, alle befanden sich jedoch noch unterhalb der oberen Normgrenze.

Die Werte für die Gesamtgruppe betrugen 107,5 U IgE/ml Serum, 28 U IgE/ml im Sekret und 9 U IgE/mg Albumin, lediglich die Serumkonzentration zeigte eine stärkere Abweichung von den o.g. Konzentrationen.

4. Kontingenztafeln

a) IgE Serum-Konzentrationen

Die Kontingenztafel für die Serum IgE-Verteilung der Gesamtgruppen zeigte folgende Häufigkeitsverteilung:

unter 50 U IgE/ml lagen 16 von 34 der Vasomotoriker (47 %), 7 von 40 der Pollinotiker (17,5 %) und 5 von 20 der Patienten mit ganzjähriger allergischer Rhinitis (25 %).

von 50 - 89 U IgE/ml zeigten Pollinotiker und allergische Rhinitiker fast die gleiche Verteilung wie oben (6 von 40 (15 %), bzw. 5 von 20 (25 %)), während 9 von 34 der Vasomotoriker (26,4 %) in diesem Bereich lagen.

von 90 - 199 U IgE/ml 8 von 34 der Vasomotoriker (23,5 %), 14 von 40 der Pollinotiker (35 %), und 4 von 20 der allergischen Rhinitiker (20 %) fielen in diesen Bereich.

von 200 - 499 U IgE/ml 1 von 34 Vasomotorikern (3 %) 5 von 40 Pollinotikern (12,5 %) und 5 von 20 allergischen Rhinitikern (25 %).

In den Bereich von 500 - 999 U IgE/ml fielen nur 5 von 40 Pollinotiker (12,5 %), dagegen keine Vasomotoriker oder Patienten mit allergischer Rhinitis, während höher als 999 U IgE/ml 3 von 40 Pollinotikern (7,5 %) und 1 von 20 allergischen Rhinitikern (5 %) lagen.

Die niedrigen, mittleren, höheren und hohen IgE-Werte sind also unterschiedlich auf die Patientengruppen der Vasomotoriker, Pollinotiker und Patienten mit ganzjähriger allergischer Rhinitis verteilt. Dieser Unterschied wurde mit dem χ^2 - Test (Chiquadrat) geprüft und erwies sich als statistisch signifikant ($2\alpha < 5\%$). Die Häufigkeitsverteilung für die IgE-Konzentrationen im Serum ohne die Werte von Kindern, Asthmatikern und Patienten mit allergischen Dermatosen stellten sich folgendermaßen dar:

unter 50 U IgE/ml 15 von 29 Vasomotorikern (51,7 %), 7 von 23 Pollinotikern (30,4 %), 4 von 17 Patienten mit allergischer Rhinitis (29,4 %).

von 50 - 89 U IgE/ml 8 von 29 Vasomotorikern (27,5 %), 4 von 23 Pollinotikern (17,3 %), 5 von 17 mit allergischer Rhinitis (29,4 %).

von 90 - 199 U IgE/ml 6 Vasomotoriker (20,6 %), 9 Pollinotiker (34,7 %), 2 allergische Rhinitiker (11,7 %).

Über 199 U IgE/ml lagen 3 Pollinotiker (13 %) und 5 Patienten mit ganzjähriger allergischer Rhinitis (29,4 %), keine Vasomotoriker.

Für diese Aufteilung sowie für den Vergleich vasomotorische Rhinitis/ Pollinosis bestand eine signifikante Abweichung von der Gleichverteilung von $2\alpha < 5\%$.

Aus dem Vergleich der beiden vorangegangenen Tafeln (siehe Kontingenztafel I und II) miteinander wird sichtbar, daß bei den Vasomotorikern die niedrigen Konzentrationen (90 U IgE/ml) dominieren und Werte über 200 U/ml bei der Kontrollgruppe der Vasomotoriker nicht vorkommen. Pollinotiker weisen demgegenüber häufiger höhere und hohe Konzentrationen auf (90 U IgE/ml), die jedoch zum größten Teil Kindern und Patienten mit zusätzlicher allergischer Symptomatik zugehören. Ohne diese Gruppe (Kinder etc.) ist die Verteilung auf niedrige und höhere Werte etwa gleichmäßig. Ähnlich verhält es sich bei den Patienten mit ganzjähriger allergischer Rhinitis. Aus den Tafeln geht jedoch hervor, daß mehr Patienten mit isolierter allergischer Rhinitis IgE-Konzentrationen über 200 U/ml zeigten,

als Patienten mit isolierter Pollinosis, was ja aufgrund der kontinuierlichen Allergenexposition auch zu erwarten ist.

b) IgE-Konzentration im Nasensekret

Ähnliche Verhältnisse bestanden hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung für IgE-Konzentrationen im Nasensekret. Die Kontingenztafeln für die Gesamtgruppen (siehe Tafel III) zeigte die Verteilung wie folgt:

0 - 24 U IgE/ml 17 von 31 Vasomotorikern (54,8 %), 12 von 39 Pollinotikern (30,7 %), und 9 von 18 Patienten mit allergischer Rhinitis (50 %).

von 25 - 49 U IgE/ml 11 Vasomotoriker (35,4 %), 13 Pollinotiker (33 %) und 3 Patienten mit allergischer Rhinitis (16,6 %).

von 50 - 89 U IgE/ml 3 Vasomotoriker (9,6 %), 5 Pollinotiker (28 %) und 2 Patienten mit allergischer Rhinitis (11,1 %).

über 89 U IgE/ml lagen 9 Pollinotiker (23 %) und 4 Patienten mit ganzjähriger allergischer Rhinitis (22,2 %) jedoch keine Vasomotoriker.

Der χ^2 -Test ergab für die Verteilungsdifferenzen dieser Konzentration eine geringe Signifikanz ($2\alpha < 10\%$).

Die Häufigkeitsverteilung der IgE-Konzentrationen im Nasensekret für die Gruppen ohne Kinder und Patienten mit Asthma oder allergischen Dermatosen wurde nach den gleichen Grenzbereichen bestimmt wie die Gesamtgruppen. (siehe Tabelle IV)

von 0 - 24 U IgE/ml 17 von 27 Vasomotorikern (62,9 %), 9 von 22 Pollinotikern (40,9 %) und 8 von 15 Patienten mit allergischer Rhinitis (53,3 %).

von 25 - 49 U IgE/ml 10 Vasomotoriker (37,1 %), 8 Pollinotikern (36,3), und 3 Patienten mit allergischer Rhinitis (20 %).

von 50 - 89 U IgE/ml 4 Pollinotiker (18,1 %) und 1 Patient mit allergischer Rhinitis fielen in diesen Bereich, unter den Vasomotorikern lagen alle Konzentrationen unter 50 U IgE/ml.

Über 89 U IgE/ml lagen nur 1 Pollinotiker von 22 (4,5 %), dagegen aber 3 von 15 Patienten mit allergischer Rhinitis (19,8 %). Der χ^2 -Test ergab für die Unterschiede in der Verteilung eine Signifikanz von $2\alpha < 5\%$.

Somit läßt sich behaupten, daß die Verteilung der IgE-Konzentrationen im Nasensekret innerhalb der Gruppen den gleichen Gesichtspunkten unterliegt, wie das IgE im Serum. Es muß dabei unterstrichen werden, daß die statistische Signifikanz der Unterschiede nicht auf die "Sonderfälle" in den Gruppen zurückzuführen ist - d.h. die Patienten mit allergischem Asthma oder allergischen Dermatosen, bei denen höhere IgE-Konzentrationen ohnehin zu erwarten sind - sondern daß die Gegenüberstellung der isolierten Rhinopathien sowohl für die IgE-Verteilung im Serum als auch im Sekret zeigt, daß die allergischen Rhinopathien, und insbesondere die Pollinosis auch im Winter, deutlich höhere IgE-Konzentrationen zeigt als die vasomotorische Rhinopathie.

c) IgE im Sekret/mg Albumin

Die Kontingenztafel für die Albuminkonzentration im Nasensekret ergab, wie schon erwähnt, keine charakteristische Verteilung für die einzelnen Gruppen. Ebensowenig bestanden signifikante Unterschiede für die Relationen von Serum: Sekret IgE innerhalb der Gruppen, was auch bei der insgesamt mangelnden Korrelation zwischen Serum und Sekret IgE nicht zu erwarten war.

Umsomehr Bedeutung hat es, daß die IgE-Konzentration im Sekret bezogen auf 1 mg Albumin eine hohe Signifikanz ($2\alpha < 1\%$) zeigte für die Verteilung, der Gesamtgruppen und eine Signifikanz von $2\alpha < 5\%$ für isolierte Rhinopathien. Daraus geht nämlich hervor, daß die höheren IgE-Konzentrationen nicht bloß auf einer verstärkten Transsudation aus dem Serum in dem Nasensekret der Allergiker beruht, sondern daß die absolute Konzentration des IgE, unabhängig von solchen unspezifischen Faktoren wie Transsudation, Schleimhautveränderungen etc., im Nasensekret des allergischen Patienten gegenüber dem Vasomotoriker erhöht ist.

unter 19 U IgE/mg Albumin lagen 90% der Vasomotoriker (27 von 30), 48,7% der Pollinotiker (19 von 39) und 70% der Patienten mit ganzjähriger allergischer Rhinitis (13 von 18).

von 20 - 49 U IgE/mg Albumin Vasomotoriker 1 von 39 (3,3%), Pollinotiker 15 von 39 (38,4%), allergische Rhinitis 5 von 18 (28%).

von 50 - 99 U IgE/mg Albumin Vasomotoriker 2, Pollinotiker 1, allergische Rhinitis 0

100 U IgE/mg Albumin und darüber Vasomotoriker 0, Pollinotiker 4, allergische Rhinitis 0.

Diese Angaben beziehen sich auf die Verteilung der Gesamtgruppen. Für die isolierten Rhinopathien (ohne Kinder etc.) bestand in den Bereichen bis 49 U IgE/mg im wesentlichen die gleiche Häufigkeitsverteilung wie oben. Im Bereich von 50 - 99 U IgE/mg Albumin lag jeweils nur 1 Vasomotoriker bzw. Pollinotiker und kein Patient mit allergischer

Rhinitis. Konzentrationen über 99 U IgE/mg Albumin kamen in keiner Gruppe vor (siehe Tafeln V und VI).

Zusammenfassend läßt sich über die Verteilung der IgE-Konzentration/mg Albumin im Nasensekret feststellen, daß die nicht allergisch bedingte Rhinitis den größten Anteil im Bereich der niedrigsten Konzentrationen (bei 19 U IgE/mg Albumin) vorweist, während Pollinotiker und allergische Rhinitiker zwar auch zu 50 % und mehr im selben Bereich liegen, aber auch in den höheren Bereichen bis 100 U IgE/mg Albumin und darüber mit einem bedeutenden Anteil vertreten sind. Dabei zeigen Pollinotiker etwas höhere Werte als allergische Rhinopathien. Fast alle Wert über 50 U IgE/mg Albumin stammen von der Sondergruppe von Kindern, Asthmatikern und Patienten mit allergischen Dermatosen.

Eine Kontingenztafel für das Verhältnis von IgE im Serum : IgE im Sekret pro mg Albumin zeigte keine relevanten Unterschiede innerhalb der einzelnen Gruppen mit dem χ^2 -Test.

Wenn man unsere Ergebnisse hinsichtlich der Fragestellung unserer Arbeit zusammenfaßt - nämlich ob und inwieweit ein Unterschied besteht zwischen den IgE-Konzentrationen im Serum und Nasensekret von Vasomotorikern und denen von Pollinotikern in der expositionsfreien Zeit - so kann man feststellen, daß die Mittelwerte und die Häufigkeitsverteilungen innerhalb der angegebenen Kontingenztafeln zwar signifikant differieren, daß aber die Varianzbreite der IgE-Konzentrationen von Vasomotorikern für alle Parameter auch den weitaus größten Teil der Pollinotiker einschließt.

Vorausgesetzt, daß die von uns ermittelten Varianzbreiten der Vasomotoriker auch die Grenzen zu pathologischen IgE-Konzentrationen darstellten, könnten nur 7,5 % der Serum IgE-Konzentrationen und 12 % der Nasensekret-IgE-Konzentrationen von Pollinotikern (ohne Kinder, Asthma und allergische Dermatosen) als über die Norm hinaus erhöht bezeichnet werden. Daraus geht hervor, was schon andere Autoren bestätigt haben, daß die IgE-Bestimmung als einziges Kriterium für die Diagnose - oder zumindest den Verdacht - einer allergischen Erkrankung völlig unzureichend ist (30). Allerdings konnten wir mit dieser Methode einige unmißverständliche Informationen über die Herkunft des IgE im Nasensekret bezieh auf die wir im folgenden noch eingehen werden.

IV Diskussion

A. Allergietestung und Befunde von HNO-Untersuchungen bei allergischen und vasomotorischen Rhinopathien

Wie schon eingangs beschrieben, haben wir bei 94 Patienten mit Rhinopathie eine Diagnostik geführt hinsichtlich ihrer jeweiligen Zugehörigkeit in einer der 3 Krankheitsgruppen: Rhinitis vasomotoria non allergica, pollinosis und perenniale allergische Rhinitis(kurz: all. Rhin.). Neben der klinischen Allergiediagnostik wurden eine ausführliche HNO-Untersuchung mit Rhinoskopie, Röntgen der Nasennebenhöhlen und Rhinomanometrie durchgeführt. Das eigentliche Anliegen der Untersuchung war jedoch der quantitative IgE-Nachweis im Serum und Nasensekret dieser Patienten. Die klinische Allergie-Diagnostik der Pollinotiker erbrachte keine Überraschungen; die Prick-Tests bestätigten und präzisierten die vom Patienten selbst oder seinem Hausarzt vermutete Diagnose eines Heuschnupfens. Dagegen ist bemerkenswert, daß von 36 Patienten, bei denen aufgrund der o.g. HNO-Untersuchung die Diagnose einer Rhinitis vasomotoria gestellt worden war, und die zur symptomatischen Behandlung mit einer Muschelkaustik vorgesehen waren, 13 Patienten positive Ergebnisse der kutanen Allergietestung zeigten für eines oder mehrere Inhalationsallergene und in einigen Fällen auch für Gräserpollen.

Um die Sensibilisierung der Nasenschleimhaut dieser Patienten zu überprüfen haben wir eine intranasale Allergentestung mit den infrage kommenden Allergenen vorgenommen und diese Methode mit Gruppenextrakten der üblichen Inhalationsallergene auch bei den Prick-Test negativen Patienten angewandt, um mögliche positive allergische Schleimhautreaktionen bei negativer Hautsensibilisierung auszuschließen. Zur Kontrolle der Methode führten wir den intranasalen Allergentest bei mehreren Patienten mit klinisch massiver, diagnostisch gesicherter Hausstaub- oder Pollenallergie durch (18, 28, 55, 57).

Kriterien für die Beurteilung eines positiven Ergebnisses sind eine livide, ödematöse Schleimhautschwellung mit Nasenatmungsbehinderung und Rhinorrhoe nach etwa 20 Minuten einer kontinuierlichen Antigenexposition (18, 28, 55).

Nur in 2 Fällen von Heuschnupfen mit 3- und 4-fach positivem Ergebnis der Prick-Tests für Pollen konnten diese Kriterien eindeutig bestätigt werden. In den meisten Fällen, bei denen die Hauttestungen positiv ausgefallen waren, entwickelte sich keine rhinoskopisch objektivierbare Schleimhautveränderung; in einigen Fällen trat eine Rhinorrhoe ebenso nach Applikation der Kontrollflüssigkeit wie nach Allergenexposition mit den für den Prick-Test gebräuchlichen Allergenextrakten ein, so daß wir die Rhinorrhoe eher als unspezifischen Reizeffekt denn als Allergienachweis bewerteten. Wir hielten diese Methode nicht geeignet für die Feststellung einer klinischen Sensibilisierung außer in den Fällen, wo eine sehr stark positive Hautreaktion schon nachgewiesen werden konnte.

Das Mißlingen eines positiven Allergienachweises in allen anderen Fällen trotz genauer Einhaltung der üblichen Vorgehensweise läßt sich nicht als Beweis gegen eine allergische Sensibilisierung verwenden, da nach Griep (16, S. 247) die Schleimhäute in der Regel weniger empfindlich auf Allergentestungen reagieren als die Haut. Allerdings steht diese Aussage und unsere Beobachtung in einem unerklärlichen Widerspruch zu der Tatsache, daß die Nasenschleimhaut bei natürlicher Allergenexposition bei Patienten mit allergischen Rhinopathien als Schockorgan fungiert.

Die Entscheidung über die Zuordnung der Patienten in die einzelnen Krankheitsgruppen wurde demnach durch den nasalen Allergentest nicht beeinflusst sondern allein durch das Ergebnis des Prick-Tests bestimmt.

Die Tatsache, daß NNH-Rö-Befunde von 11 von 31 Vasomotorikern und 8 von 17 Patienten mit (ganzjähriger) allergischer Rhinopathie einen Begleitschatten im Bereich der knöchernen Begrenzung der NNH zeigten, ist nicht überraschend, da ein solcher Befund häufig bei diesen Rhinopathien festgestellt wird. Es handelt sich dabei um eine glasige Hyperplasie der Schleimhaut dieses Bereiches, die sich nach länger dauernder allergischer oder vaskulärer Reizung entwickeln kann (18, 20, 55).

Ebenso zeigten weit mehr als 50 % der Patienten in jeder Gruppe rhinologische Befunde im Sinn einer Septum-Deviation, -leiste u.ä. und/oder eine Hypertrophie der Nasenmuscheln, sowie eine funktionelle Nasen-

atmungsbehinderung, die zwar oft nicht subjektiv empfunden wurde, sich aber rhinomanometrisch manifestierte. Anomalien der Nasenanatomie, welche die Durchströmungsverhältnisse verändern, sollen nach Angabe mancher Autoren an der Entstehung oder Disposition zu einer allergischen Rhinitis beteiligt sein (28). Die funktionelle Nasenatmungsbehinderung, die auf Schleimhautschwellungen zurückzuführen ist und sich nach Pravingabe zurückbildet ist ein charakteristisches Symptom für sowohl allergische als auch vasomotorische Rhinitiden (28, 55).

Es ist aber erstaunlich, daß immerhin 8 von 28 Pollinotikern, die im Winter keine nennenswerten Beschwerden hatten, röntgenologisch ebenfalls Begleitschatten an den NNH-Wandungen zeigten und auch mehr als 50 % eine funktionelle Nasenatmungsbehinderung hatten.

Möglicherweise können diese Befunde erklärt werden durch die erhöhte Reaktionsbereitschaft der allergischen Mukosa auch auf nicht allergene Reize, die nach lange bestehender Allergie in vielen Fällen dazu tendiert, auch vasomotorische Störungen zu entwickeln (18, 20).

B. IgE im Serum von Atopikern und Normalen

Die Angaben für Serum IgE-Konzentrationen bei Normal-Personen differieren erheblich. Seit der Entwicklung des RIST und anderer Immunoassaysysteme, sowie der radialen Immunodiffusion nach der Methode von Rowe in den letzten Jahren (3, 6, 25, 43, 50) ist die Vergleichbarkeit der Werte von verschiedenen Autoren sehr begünstigt worden, auch wenn man die von Aalberse et al beschriebene Ambiguität der Aussage des RIST bei Vorhandensein von Anti-IgE-Antikörpern berücksichtigt (1). Möglicherweise beruhen diese Differenzen dennoch auf den verschiedenen Modifikationen der Immunoassays, auf unterschiedlichen Serumstandards, oder auf unterschiedlichen örtlichen Gegebenheiten (meteorologisch - biologisch - geologischer Art) bei den verschiedenen Kollektiven (43, 72).

Johannsen und Bennich in Schweden geben ein normales geometrisches Mittel von 298 ng IgE/ml bei einer Streuung von 66 - 1.830 ng/ml oder normale Mittelwerte von 80 - 200 ng/ml an und kommen zu dem Schluß, daß Werte über 800 IgE in U/ml (= 1.920 ng) als pathologisch erhöht betrachtet

worben müssen (11, 41, 42, 43). Gleich et al in Rochester, Minnesota fanden einen arithmetischen Mittelwert von 179 ng/ml (mz = 80 ng/ml) bei einer Streuung von 1 - 2.700 ng/ml (25).

Virchow, Voeller und Debelic in der Schweiz fanden mittlere Serumkonzentrationen von 124 ng/ml (ma) (82) während Spitz et al 59 ng/ml (ma) bzw. 17 ng (mz) angeben (72). Lamerz und Fateh-Nogadan in München stellten 65 U/ml (ma) bzw. 42 U/ml (geom.) bei einer Variationsbreite von 2 - 220 U/ml fest (49). Diese Beispiele nur als einige von vielen.

Die von uns gefundenen Mittelwerte von 62 U IgE/ml ma (149 ng/ml) bzw. 10 U IgE/ml (100 ng/ml), Streuung von 10 - 192 U/ml bei unserem nicht-allergischen Kollektiv von 31 Vasomotorikern stimmen mit den Angaben von Virchow und Lamerz recht gut überein und liegen erheblich unter den von Johannsen angegebenen Mittelwerten sowie etwas über den von Gleich et al.

Unsere Mittelwerte für Pollinotiker von 92,5 (mz) und 175 U/ml (ma) liegen etwa in dem Bereich, den Virchow et al für ihre Gruppe von Pollinotikern angeben, nämlich 219,6 ng/ml (60 - 960 ng IgE/ml). Allerdings geht aus Virchows Arbeit nicht hervor, zu welcher Jahreszeit das Serum zur Bestimmung entnommen wurde. Für Patienten mit Pollenasthma und rhinitis pollinosis fanden diese Autoren einen ma von 214,8 ng/ml und für Pollinotiker mit atopischer Dermatitis einen Mittelwert von 340 ng IgE/ml, was wesentlich unter unseren Werten von 10 U IgE/ml (ma) liegt und eher unserem Zentralwert von 112 U/ml entspricht.

Ferg und Johannsen zeigen, daß Kinder mit Pollinosis vor der Pollensaison praktisch normale IgE-Spiegel hatten (126 % der Norm), während der Mittelwert während und kurz nach der Pollensaison etwa das 3-fache der Norm betrug, um dann nach und nach abzufallen (11, 12). Da Johannsen jedoch einen normalen Mittelwert von 248 ng/ml gefunden hatte, ist der Vergleich unserer Befunde mit seinen Angaben etwas erschwert, zumal nur 4 Kinder mit isolierter Pollinosis unsererseits untersucht wurden. Wenn wir uns jedoch an seinem Normalwert orientieren, so lagen 3 von den Kindern weit darüber (242, 260, und 937 U IgE/ml) und eines etwa im entsprechenden Bereich mit 106,5 U/ml.

Ein fünftes Kind mit Neurodermitis diffusa zeigte eine IgE-Serum-Konzentration von 755 U/ml. Johannsen gibt für 4 Kinder mit Pollinosis und atopischem Ekzem eine mittlere IgE-Konzentration an, die das 6-fache der Norm betrug (11). Allerdings lagen zwei von diesen Kindern im Normbereich. Virchow et al fanden bei ihren Patienten mit atopischem Ekzem und Rhinitis Pollinosis nicht die erwarteten starken Erhöhungen (82).

Spitz et al fanden bei 82 % ihrer allergischen Patienten Werte über 100 ng/ml, was in etwa unserer Verteilung von 75 % über 62 U/ml für die Gesamtgruppe der Pollinotiker bzw. 60 % der Patienten mit ganzjähriger allergischer Rhinitis entspricht (72).

Lamerz und Fateh-Mogadan geben an, daß 50 % der von ihnen untersuchten Asthmatiker über 300 U/ml lagen, während es in unserer Erhebung nur 30 % waren (3 von 9), von denen 2 allergische Hautsymptome hatten.

Bezüglich der Pollenasthmatiker stimmen wir mit Johannsen (11, 41, 43) und Virchow (82) überein darin, daß sie sich wenig - im Winter - von Patienten mit isolierter Pollinosis unterscheiden. Allerdings besteht auch bei den meisten Autoren Einstimmigkeit darüber, daß Patienten mit ganzjährigem "extrinsic" Asthma IgE-Spiegel zeigen, die gegenüber der Norm stark erhöht sind (43). 2 der von uns untersuchten Patienten zeigten eine ganzjährige asthmatische Symptomatik auf Inhalationsallergene und hatten IgE-Konzentrationen von nur 230 und 170 U IgE/ml. Dagegen wies die schon erwähnte Floristin mit Pollenasthma sehr hohe Konzentrationen auf von 1.250 IgE U/ml.

Bei unseren Patienten mit ganzjähriger allergischer Rhinitis differierten Zentralwert (60,5 U IgE/ml) und arithmetischer Mittelwert (224,5 U IgE/ml) aufgrund der asymmetrischen Verteilung so stark, daß der Vergleich mit den Angaben anderer Autoren etwas erschwert wird. Es werden Mittelwerte für Patienten mit perennialer allergischer Rhinitis aufgegeben, die etwa bei 232,5 ng/ml ma liegen (82). Ein 15-jähriger Patient mit aktueller Sensibilisierung u.a. auch gegenüber Meerschweinchenhaaren zeigte den höchsten Wert von 1.700 U IgE/ml, eine Patientin mit Katzenhaarallergie hatte

ebenfalls für diese Gruppe recht hohe Konzentrationen von 340 U/ml. Diese Befunde decken sich mit jenen von Autoren, die starke IgE-Erhöhungen bei Sensibilisierung mit Tierhaarallergenen gefunden hatten (43, 49, 82). Andererseits zeigte ein anderer Patient mit Katzenhaar-sensibilisierung normale Werte (45,5 U/ml). Virchow et al haben Beziehungen untersucht zwischen Art des Allergens und IgE-Konzentration und fanden hohe Werte bei Patienten mit Tierhaar-, Schimmelpilz- und Hausstauballergie und relativ niedrige Werte bei Pollensensibilisierung (92). Berg und Johannsen fanden gerade bei Kindern mit Hausstaub und Schimmelpilzallergie praktisch normale IgE-Konzentrationen (11). Die These, daß polyvalente Allergien höhere IgE-Konzentrationen bewirken, ist durch widersprechende Befunde entkräftet worden (43).

Wir konnten bei unseren ganzjährig allergischen Rhinitikern derartige Beziehung nicht feststellen. Allerdings ist interessant, wenn auch nicht ganz unbekannt (18), daß mehrere Patienten mit einer typischen ganzjährigen allergischen Symptomatik auch Sensibilisierungen für Pollenallergene zeigten, angeblich ohne Verstärkung ihrer Beschwerden während der Pollensaison. Es ist möglich, daß bei diesen Patienten eine primäre Sensibilisierung gegenüber Pollen stattfand, die aber so schnell zu Kreuzreaktionen führte mit anderen Inhalationsallergenen, daß eine saisongebundene Abhängigkeit der Symptomatik garnicht bemerkt wurde (18).

Wir haben die Bezeichnung "allergische Dermatoze" angewendet sowohl für Patienten mit Neurodermitis als auch für solche, die allergische Hautreaktionen vom Soforttyp auf spezifische Nahrungsmittellellergene oder Medikamente in der Anamnese angegeben hatten. Eine spezielle diesbezügliche allergologische Untersuchung erfolgte nicht. Eine einzige Patientin, ein 10-jähriges Mädchen, hatte eine Neurodermitis, alle anderen Patienten zeigten urtikarielle Reaktion verschiedenster Intensität bis zum Quincke-Ödem. Es gilt inzwischen als erwiesen, daß Neurodermitis (at. Dermatitis) in den meisten Fällen mit sehr hohen IgE-Konzentrationen einhergeht (18, 43, 47, 49). Verschiedene Autoren haben gezeigt, daß jedoch Urticaria nicht mit einer IgE-Erhöhung verbunden ist (43), andere widersprachen diesen Befunden (49). Wegen dieser widersprüchlichen Angaben und da in unseren Kollektiven fast alle Patienten mit vaskulären (urtikariellen) allergischen Haut-

reaktionen höhere IgE-Serumkonzentrationen zeigten als die meisten Patienten mit isolierter Rhinopathie, und auch z.T. höher lagen als Patienten mit Rhinopathie und Asthma, haben wir diese Patienten in eine Kategorie mit Kindern und Asthmatikern eingeordnet. Es ist natürlich nicht beweisbar, inwieweit die höheren IgE-Konzentrationen tatsächlich auf diese allergischen Hautreaktionen zurückzuführen sind, aber unsere Ergebnisse legen die Vermutung nahe, daß ein solcher Zusammenhang besteht. Johannsen berichtet, daß Patienten, die eine scheinbar "ausgeheilte" atopische Dermatitis hatten und vor Jahren oder in früher Kindheit zum letzten Mal Symptome gezeigt hatten, immer noch ausgesprochen erhöhte Serum IgE Werte zeigten zum Zeitpunkt seiner Untersuchungen (11). Dies stimmt überein mit Befunden, daß solche Patienten noch nach Jahren positive Ergebnisse für kutane Allergentestungen zeigten (9). Wir glauben die gleiche Beobachtung in mindestens 1 Fall gemacht zu haben, z.B. bei einer Patientin mit isolierter Pollinosis, die vor 8 Jahren das letzte mal Symptome einer atopischen Dermatitis gezeigt hatte, aber eine Serum IgE-Konzentration aufwies die weit über den IgE-Spiegeln der übrigen Pollinotiker lag. Bei 2 anderen mit hohen IgE-Werten und isolierter Pollinosis waren die Angaben nicht präzise genug um eine Zuordnung zur Neurodermitis zu erlauben.

Fassen wir unsere Ergebnisse hinsichtlich der IgE-Konzentrationen im Serum bei unseren Patientengruppen kurz zusammen, so können wir in den meisten wesentlichen Punkten die Ergebnisse von anderen Autoren, die ähnliche Untersuchungen durchgeführt haben, bestätigen. Wir fanden aber, daß sich die von uns untersuchten Pollinotiker als Gesamtgruppe auch im Winter von dem nicht-allergischen Vergleichs Kollektiv durch höhere Konzentrationen unterscheiden, so daß die von anderen Untersuchern beobachtete vollständige oder weitgehende Normalisierung der Serum IgE-Konzentrationen bei fehlender Allergenexposition hier nicht ganz zutrifft. Weiter fanden wir, daß Patienten, die eine Nahrungs- und Arzneimittelüberempfindlichkeit mit allergischen Hautreaktionen wie Urtikaria oder Quincke-Ödem angegeben hatten, in fast allen Fällen IgE-Serumspiegel zeigten, die weit über der von uns erhobenen Norm lagen. Mit diesen Befunden stehen wir in Widerspruch zu den meisten Autoren, die bis jetzt bei Urtikaria und Quincke-Ödem normale Serum IgE-Konzentrationen beobachtet hatten.

Wir haben aber schon oben erwähnt, daß Angaben über Normalwerte, aber auch über pathologische Zustandsbilder, stark differieren, und daß vor allem große Varianzbreiten innerhalb von Normalkollektiven die Regel sind, so daß es zu einer erheblichen Überschneidung mit den IgE-Konzentrationen von Patienten mit manifester allergischer Sensibilisierung kommt. In den meisten Fällen traf diese Feststellung auch für unsere Ergebnisse zu. Hinzu kommt, daß verschiedene Untersucher betonen, daß einmalige IgE-Bestimmungen praktisch nur Momentaufnahmen der jeweiligen IgE-Konzentration darstellen und kein vollständiges Bild über das IgE-Verhalten geben können, da die IgE-Spiegel beim einzelnen Individuum starken Schwankungen ausgesetzt sind (43).

Dies ist sicherlich für saisongebundene Pollenallergien der Fall und soll auch für eine aktuelle Exposition gegenüber anderen relevanten Allergenen bei ganzjährigen Allergien zutreffen. Andererseits ist bekannt, daß die klinische Empfindlichkeit eines allergischen Individuums auch bei Allergenexposition keineswegs konstant ist, was darauf deutet, daß die klinisch manifeste allergische Reaktion von anderen Faktoren neben der Antigen-Antikörperreaktion abhängig ist (18, 20, 28).

Wir haben uns in der vorliegenden Arbeit mit der Frage beschäftigt, inwieweit die IgE-Konzentration im Sekret des Schockorgans der allergischen Reaktion - also in unserem Fall der Nase - einen Hinweis geben kann auf den Sensibilisierungsgrad der Nasenschleimhaut von Patienten mit allergischen Rhinopathien. Insbesondere interessierte uns, ob Patienten mit Rhinitis pollinosis sich im Winter, d.h. in der expositionsfreien Jahreszeit, diesbezüglich unterscheiden von Patienten, die eine klinisch ähnliche aber nicht durch eine allergische Sensibilisierung bedingte Symptomatik aufweisen, nämlich der Rhinitis vasomotorica. Abgesehen von dieser mehr klinisch orientierten Fragestellung war von Interesse, ob die Ergebnisse dieser nur quantitativ geführten Untersuchung auch Rückschlüsse auf die Herkunft des IgE im Nasensekret zuläßt - d.h. ob es sich um eine passive Transsudation aus dem Serum und Interstitium, einen selektiven Transport oder um eine lokale Produktion und Sekretion in der Nasenschleimhaut handelt.

3. IgE im Nasensekret von Atopikern und Normalen

1. Lokalisation von IgE-Produktionsstätten,

Nachweis von reageriner Aktivität im Nasensekret

Schon kurz nach 1930 konnte anhand von Gewebestudien gezeigt werden, daß reagine Antikörper nach einer primären Sensibilisierung vorwiegend von der Haut und den Schleimhäuten aufgenommen werden. Nachdem Berdal 1952 in der Ödemflüssigkeit von Nasenpolypen von Allergikern erheblich höhere Reaginkonzentrationen als in den entsprechenden Seren fand, und es bekannt war, daß diese Ödemflüssigkeit außerordentlich reichhaltig an Plasmazellen ist, lag die Vermutung nahe, daß Plasmazellen an der Synthese von Reaginen ebenso beteiligt sind, wie an der Produktion der anderen Immunglobuline (73).

Nach der Identifizierung von IgE als reagine Antikörper konnten Tada und Ishizaka diese Hypothese der Reagin-(IgE)produktion bestätigen, in dem sie mittels fluoreszenz-markierten Anti-IgE-Antikörpern am lymphatischen Gewebe von nicht-allergischen Menschen und Affen demonstrierten, daß ein Teil der in diesem Untersuchungsmaterial vorhandenen Plasmazellen IgE produziert. Die meisten IgE-produzierenden Plasmazellen fanden sich in der respiratorischen und gastrointestinalen Schleimhaut, während sich die geringste Zahl in den subkutanen Lymphknoten und in der Milz nachweisen ließ. Tada und Ishizaka konnten auch zeigen, daß IgE, IgA und IgG nicht von der gleichen, sondern von jeweils unterschiedlichen Plasmazellen synthetisiert werden.

Zusätzlich berichteten sie über den Nachweis von IgE-produzierenden Plasmazellen in hoher Anzahl in Nasenpolypen von Allergikern (75). Diese Befunde implizierten, daß eine direkte Beziehung besteht zwischen lokal produziertem IgE und allergischer Symptomatik im Schockorgan, und daß möglicherweise diese Beziehung die Intensität der Symptomatik besser darzustellen vermag, als die kutane Reaktion auf Inhalationsallergene, welche häufig nicht mit der allergischen Symptomatik korreliert (66, 75).

Donovan et al konnten Berdals Hypothese der lokalen Reaginproduktion in Nasenpolypen unterstützen. Sie untersuchten das Exprimat von Nasenpolypen sowohl von Allergikern als Normalen auf Proteine und insbesondere Immunglobuline und stellten fest, daß IgA, IgG, IgM und IgE in Konzentrationen vorhanden waren, die die Serumkonzentrationen an diesen Immunglobulinen weit überstiegen, womit eine lokale Produktion nicht mehr zu bezweifeln war. Sie meinten jedoch, daß die Zusammensetzung des Nasensekrets nicht mit dem Exprimat der Nasenpolypen gleichgesetzt werden darf (22).

Newcomb und Ishizaka führten qualitative Untersuchungen an IgE aus Serum, Sputum und Nasenspülflüssigkeit von asthmatischen Kindern durch und fanden, daß sekretorisches IgE die gleichen strukturellen Merkmale und immunologischen Eigenschaften besitzt wie Serum IgE, wodurch es sich unterscheidet vom IgA, bei welchen man ein sekretorisches und Serum-IgA differenzieren kann.

Sie konnten das IgE in der Nasenspülflüssigkeit nur bei Patienten feststellen, die auch stark erhöhte Serum IgE-Konzentrationen zeigten, aber sie fanden einen höheren IgE/IgG-Quotienten im Sekret als im Serum, was die These einer IgE-Produktion in den ortsansässigen Plasmazellen oder eines selektiven Transportes aus dem Serum begünstigte gegenüber der Annahme einer passiven Transsudation aus dem Serum (37, 59). Diese Befunde wurden inzwischen von mehreren Autoren reproduziert. (79, 84)

Tse et al fanden in der Nasenspülflüssigkeit von 60 % der von ihnen untersuchten Pollenallergiker Reaginaktivität mittels der Prausnitz-Küstner-Reaktion, hingegen nicht bei Normalen. Bei nur 16 % der Allergiker konnten sie mittels Radioimmunodiffusion auch IgE in dem Nasensekret nachweisen, was auf der geringeren Empfindlichkeit der Methode beruhte. Sie stellten fest, daß die P-K-Aktivität während der Pollenaison höher war als nachher, konnten aber zwischen IgE-Konzentration und klinischer Symptomatik keine Beziehung feststellen. (79).

Bevor wir über unsere Ergebnisse und die Befunde von anderen Autoren erörtern, die quantitative Untersuchungen zur IgE-Konzentration im Nasensekret durchführten, möchten wir noch auf einige allgemeine

Gesichtspunkte bezüglich der Nasenschleimhaut, des Nasensekrets und der Gewinnungsmethoden des Nasensekrets eingehen, da die Berücksichtigung dieser Aspekte u.E. notwendig ist bei jeder Beurteilung von quantitativen Analysen des Nasensekrets.

2. Skizze der Physiologie der Nasenschleimhaut und des Nasensekretes

Die Zusammensetzung des Nasensekrets ist von einer Vielfalt von Faktoren abhängig, die hier nur angedeutet werden können (81): Nasenanatomie, Schleimhaut und Sekret bilden eine physiologische Einheit mit der spezifischen Aufgabe, die Atemwege vor dem Eindringen schädlicher Fremdkörper zu schützen, die Atemluft zu reinigen und ihren Feuchtigkeitsgehalt und Temperatur denen des Körpermilieus anzugleichen (18, 56).

Da die Schleimhaut die Produktionsstätte für das Sekret und u.A. auch ein Schauplatz von Antigen-Antikörperreaktionen, speziell von den uns interessierenden allergischen Reaktionen ist, müssen ihre Beschaffenheit und Funktion hier kurz umrissen werden.

Die morphologischen Grundstrukturen der Schleimhäute sind das Epithel, die Basalmembran und die Tunica Propria. Die Funktionsträger des respiratorischen Epithels sind die Becherzellen, die mitbeteiligt sind an der Sekretproduktion, vor allem aber die Flimmernzellen, die den Transport des Sekretes besorgen und die zusammen mit letzterem als "Propulsionsorgan" bezeichnet werden (56). Da das Epithel unmittelbar dem äußeren Milieu ausgesetzt ist, werden Veränderungen am letzterem auch einen wesentlichen Einfluß auf Zustand und Tätigkeit des Epithels ausüben: Temperatur, Feuchtigkeit, O_2 - und CO_2 -Gehalt der Luft, gegebenenfalls osmotischer Druck und pH (z.B. einer Spülflüssigkeit) sowie Reizeinwirkungen wie Staub, Rauch, mechanische Reizung etc. verändern die Frequenz des Ziliarschlages, die Epitheldicke und Differenzierung und die Vermehrung und Sekretion der Becherzellen (20, 56). Das Epithel sitzt der Basalmembran auf, deren Beschaffenheit ebenfalls starken Variationen unterliegt.

Das eigentliche morphologische Substrat der Schleimhautfunktion ist die Lamina Propria mit einem dichten Netz von Blut- und Lymphgefäßen, und Nerven des autonomen und zentralen Nervensystems, den serumukösen Glanduli nasales und einem Bindegewebe, das aus dem komplexen Funktionsverband von "Grundsubstanz" und Fibrillen sowie zellulären Anteilen besteht (21, 56, 83).

Es sei nun kurz vermerkt, daß die "Grundsubstanz", die aus Verbindungen saurer Mukopolysaccharide mit Glykoproteiden besteht, praktisch die "Transitsstrecke" für den Stoffaustausch zwischen Blut und Gewebe darstellt und aufgrund ihrer histochemischen Reaktionsfähigkeit mit einer großen Anpassungsfähigkeit auf besondere Bedingungen reagiert (70). Bei den Zellen, die in der Tunica propria vorgefunden werden, handelt es sich im wesentlichen um Histio- und Fibrocyten, Lymphocyten, neutrophile, eosinophile und basophile Leukozyten, Plasmazellen und Mastzellen (56). Die beiden letzten sind für uns von besonderem Interesse wegen ihrer Rolle als Immunglobulinproduktionsstätten bzw. als Mediatoren der allergischen Sofortreaktion durch ihren Gehalt an den lokal wirkenden Gewebeshormonen Histamin, Serotonin, SRS und Bradykinin (4, 32, 44). Der gesamten Schleimhaut und ihren Einzelstrukturen fällt also die Aufgabe zu, als Effektor- und Vermittlerorgan zwischen innerem und äußerem Milieu einen Ausgleich zu schaffen. Die Reize, die regulierend oder störend auf sie einwirken und die Vorgänge, die sich in ihr abspielen, können vorwiegend lokaler Natur sein, z.B. Entzündungen, mechanische, chemische o.a. Reize etc., die sich auf nervös-reflektorischem, humoralem oder enzymatischem Weg auf die terminale Endstrombahn, die Lymphgefäße, Phagozyten etc. in charakteristischer Weise auswirken. Sie unterliegt aber auch physiologischen und pathologischen Einflüssen von übergeordneten Strukturen, z.B. des zentralen und vegetativen Nervensystems, des Gefäßsystems, des Endokriniums, (Sexual-Schilddrüsen-NNR-HVL-Hormone), enzymatischen und anderen humoralen Faktoren, allgemeinen Veränderungen des Bindegewebes (Kollagenosen) usw., die sich morphologisch und funktionell an der Nasenschleimhaut manifestieren (56, 81). Nicht zuletzt spielen genetische und psychische Faktoren eine Rolle sowie die jeweilige Situation. Z.B. muß man sich vor Augen halten, daß Histamin durch exogene Reize freigesetzt werden

kann und möglicherweise als Überträgerstoff für bedingte Reflexe fungiert (81) und daß bei einem Allergiker eine Antigenexposition zu sehr unterschiedlichen klinischen Reaktionen führen kann, was nur ein Beispiel ist für die starken Schwankungen der Empfindlichkeit der Nasenschleimhaut (20, 28).

Die jeweilige Zusammensetzung des Nasensekretes ist in demselben Maße abhängig von den gesamten Einflüssen wie die Schleimhaut selber (81). Das Sekret wird in den Becherzellen des Epithels (vermehrt bei Allergie) und den Drüsenzellen der Mukosa produziert und unterscheidet sich von den Sekreten anderer Organe durch seine hohe Viskosität (78). Normales Nasensekret setzt sich zusammen aus Wasser (ca. 95 - 97 %), Muzine (2 - 3 %), Mineralien (1 - 2 %), verschiedenen Fermenten (Lysozyme, Phosphatasen) und Histamin, sowie vereinzelte Zellen (Eosinophilie bei Allergikern!) (56, 78). Wenige, meist saprophytäre Bakterien können nachgewiesen werden. Unter normalen Bedingungen befindet sich das Sekret in isotonem Gleichgewicht mit dem Interstitium der Mukosa (54). Die Angaben über den Proteingehalt schwanken. Es scheint erwiesen zu sein, daß variierende Proteinanteile auch unter normalen Bedingungen aus dem Plasma stammen, wobei dies für Albumin gesichert ist, welches im Nasensekret ca. 1 - 2 % der Plasmaalbuminkonzentration beträgt und einen Anteil von etwa 10 % am Gesamtprotein des Nasensekrets bestreitet (54, 64). Das Sekret von Allergikern soll eine wäßrig-schleimige Hypersekretion mit Eosinophilie, herabgesetzter Viskosität und Störung des isotonen Zustandes zeigen, bedingt durch eine herabgesetzte Beweglichkeit der Zilien, Auseinanderweichen der Epithelzellen, Hyperaktivität der Drüsen sowie Ödem der Tunica Propria und eine veränderte Gefäßpermeabilität (20).

Iorn et al sind bis jetzt die einzigen Untersucher, die eine direkte quantitative Analyse des Nasensekretes durchgeführt haben, indem sie Filterpapierstückchen auf die Nasenschleimhaut legten bis es mit Sekret getränkt war und anschließend das Eluat analysierten. Sie fanden eine Gesamteiweißkonzentration von 636 mg % (414 - 825 mg %), eine Albuminkonzentration von 57 mg % (31 - 105 mg %), eine IgA-Konzentration

von 133 mg % (A) - 218 mg % und IgG-Konzentration von 51 mg % (A - 136 mg %). Diese Angaben beziehen sich auf die Basalsekretion von Normalpersonen (54).

Andere Autoren, die das Nasensekret mittels Nasenspülungen mit physiologischer oder 10 %-iger NaCl, Ringer-Lösung, destilliertem Wasser oder durch Watteeinlegen gewonnen hatten, zeigten z.T. erhebliche Abweichungen von diesen Angaben (2, 62, 64). Manche Untersuchungen halten einige von diesen Methoden für ausgesprochen unphysiologisch (81).

Aus mehreren von diesen Arbeiten geht hervor, daß ein bedeutender Anteil des Gesamtproteins mit der Bestimmung des Immunglobulins und des Albumins nicht erfaßt wird, d.h. daß dieser Teil aus bislang noch identifizierten Proteinen besteht (54, 64).

3. IgE im Nasensekret von Atopikern und Normalen

Da die Gewinnung des Nasensekret in ausreichenden Mengen für eine qualitative und quantitative Analyse erhebliche technische Schwierigkeiten bereitet und unter physiologischen Bedingungen praktisch nicht möglich ist, haben bisher alle Untersucher die Methoden der Nasenspülung zur Sekretgewinnung angewandt. Diese Methoden haben den Nachteil, daß die zu untersuchende Substanz einen unbekannten Verdünnungsfaktor besitzt und Konzentrationen lediglich als Verhältnisse einzelner Komponenten zueinander ausgedrückt werden können, wobei Veränderungen dieser Relationen keine Auskünfte darüber geben, welche Komponente nun zu- oder abgenommen hat (76). Hinzu kommt, daß die Spülflüssigkeit mit dem Sekret für die einzelnen Bestimmungsverfahren eine Reihe von Manipulationen verlangt (Dialyse, u.U. Homogenisierung und Konzentrierung (37, 58, 62, 64, 87), deren Einfluß auf die Eiweißkörper, speziell des kurzlebigen IgE (Halbwertszeit 1,5 - 3 Tage) (75) nicht kontrollierbar ist.

Dem, was wir über die Sekretproduktion und die Nasenschleimhaut ausgeführt haben geht hervor, daß auch eine schonende Spülung als starker Reiz auf die Schleimhaut wirkt und die Zusammensetzung des Sekretes durch weitere

nicht objektivierbare Faktoren beeinflusst wird.

Wir haben uns trotzdem für eine Methode der unspezifischen Reizung entschlossen zugunsten der Möglichkeit, absolute Konzentrationsangaben machen zu können und minimale Manipulationen vornehmen zu müssen (lediglich zentrifugieren). Daß diese Methode zu einer erheblichen Transsudation aus dem Serum oder interstitiellen Raum führt, geht aus unseren stark differierenden Albuminkonzentrationen hervor, die zum größten Teil weit über der von Lorin et al gefundenen Basalsekretion liegen und gleiches ist auch anzunehmen für IgE. Johannsen erwähnt, daß die Albumin-, IgE- und andere Immunglobulinkonzentrationen nach Stimulierung der Nasensekretion mit Histamin im gleichen Verhältnis zunehmen (43). Das Maß für die Transsudation kann im Einzelfall aus der Konzentration des Albumins entnommen werden, das ja wie schon erwähnt, ausschließlich aus dem Serum stammt.

Die Konzentration von IgE bezogen auf 1 mg Albumin müßte, wenn man sich an den Angaben von Johannsen, Lorin etc. für die Albuminkonzentration im Nasensekret orientiert, etwa dem oberen IgE-Bereich des unter physiologischen Bedingungen gewonnenen Nasensekretes entsprechen (43, 54). Bislang gibt es wenig quantitative Angaben über die IgE-Konzentration im Nasensekret. Hobday fand bei gesunden Kindern 70 ng IgE/mg Protein und eine Erhöhung bis auf 400 ng/mg Protein bei Kindern mit Asthma (49). Johannsen gibt 3 - 30 ng/ml für Nasensekrete an, in einer anderen Arbeit jedoch nur 0,1 - 10 ng/ml, ebensoviel wie im Bronchialsekret und meint, daß eine Korrelation zwischen sekretorischen und Serum IgE-Konzentrationen besteht (10, 43). Yunginger und Gleich fanden einen erhöhten IgE/total Protein-Quotienten bei Allergikern gegenüber Normalen und eine starke Beziehung zwischen der Sekret IgE-Konzentration bezogen auf Gesamteiweiß und dem Serum IgE (87).

Ishizaka und Newcomb fanden mit einer Radioimmunodiffusionsmethode IgE-Konzentrationen in der Nasenspülflüssigkeit von Normalen von weniger als 50 bis zu 110 ng/ml, bei Asthmatikern bis zu 170 ng/ml. Allerdings konnten sie nur bei 30 % ihres Kollektives IgE überhaupt nachweisen (37).

Bei unserem Kollektiv von 94 Patienten konnten wir bei 89 genügend Nasensekret zur IgE-Bestimmung gewinnen. Alle Patienten bis auf 2 hatten messbare IgE-Konzentrationen im Nasensekret. Die Streuung der Konzentrationen reichte von 0 - 720 U IgE/ml bzw. von 0 - 193.4 U IgE/mg Albumin. Unser durchschnittlicher Normalwert, bezogen auf isolierte Vasomotoriker (n = 15) betrug 18.9 U IgE/ml bzw. 11 U IgE/mg Albumin mit einer Streuung von 0 - 48 U IgE/ml bzw. 0 - 77.5 U IgE/mg Albumin. Diese Normalwerte entsprechen etwa denen von Johannsen gefundenen Konzentrationen von 1 - 30 ng/ml im Nasensekret. Die Konzentrationen der isolierten Pollinotiker und Patienten mit ganzjähriger allergischer Rhinitis lagen beide signifikant höher, als die Werte der Vasomotoriker, wobei sich starke Überschneidungen in den niedrigeren Konzentrationen für alle 3 Gruppen ergaben. Für allergische Patienten mit ständiger Allergenexposition und somit konstantem Stimulus zur IgE-Bildung im Schockorgan sind höhere IgE-Konzentrationen im Nasensekret gegenüber nicht-Allergikern ein zu erwartender Befund. Die mittlere IgE-Konzentration im Nasensekret von Patienten mit perennialer allergischer Rhinitis betrug 24 U IgE (mz) bzw. 56 U IgE (ma)/ml und 10 bzw. 17 U IgE/mg Albumin. Der höchste Wert lag bei 307 U IgE/ml, der niedrigste allerdings nur bei 7.3 U IgE/ml.

Da die üblichen Inhalationsallergene über die Schleimhaut des Respirationstraktes und Magen-Darm-Traktes in die Blutbahnen und das Körpergewebe gelangen können (18, 86) und sich dort in ihrem immunologischen Verhalten von anderen Antigenen nicht unterscheiden, kann es Monate oder Jahre dauern, bis sie soweit abgebaut sind, daß die Antigenspezifität verloren geht und keine entsprechenden Antikörper mehr gebildet werden (16, 58). Insofern ist es auch nicht überraschend, daß ein signifikanter Anteil der isolierten Pollinotiker, deren letzte Allergenexposition um Monate zurücklag, höhere IgE-Konzentrationen im Nasensekret (und auch im Serum) als Vasomotoriker zeigten, und daß diese Patienten bei niedrigeren Höchstwerten (bis 121 U IgE/ml) und Mittelwerten lagen als die Patienten mit ganzjähriger allergischer Rhinitis.

Die IgE-Konzentrationen im Nasensekret der Kinder, Pollenasthmatiker und Patienten mit allergischen Dermatosen betragen gegenüber den isolierten Pollinotikern das Mehrfache: 50.5 U IgE/ml (mz) bzw. 183 U IgE/ml (ma)

mit einer höchsten Konzentration von 720 U/ml. (Bei diesen Patienten waren auch die insgesamt höchsten IgE-Konzentrationen gefunden worden). Die Patienten mit Pollenasthma oder allergischen Dermatosen waren zur Zeit der Untersuchung monatelang wenn nicht jahrelang (im letzteren Fall) symptomfrei gewesen und trotzdem zeigte ihre Nasenschleimhaut eine z.T. hochgradige Sensibilisierung, als deren Ausdruck man versucht ist, die IgE-Konzentration im Nasensekret zu betrachten. Möglicherweise läßt sich dieses Phänomen in Analogie stellen mit der Beobachtung einer "restierenden" Sensibilisierung der Haut, d.h. positive Hautreaktion auf ein Allergen bei klinisch lange beschwerdefreiem Intervall oder mit dem Fortbestehen eines hohen Antikörpertiters lange nach überstandener Infektion (85). Die Persistenz von Pollen im Gewebe mag ebenfalls bei solchen Befunden eine Rolle spielen. Johannsen führt höhere IgE-Konzentrationen im Serum von Pollenasthmatikern auf die verstärkte und protrahierte klinische Symptomatik zurück und meint, daß hohe IgE-Spiegel bei "ausgeheilten" atopischer Dermatitis in der "atopischen Konstitution" solcher Patienten beruhen (11).

Eine statistisch signifikante Abweichung von der Gleichverteilung unter den Krankheitsgruppen für das Verhältnis von Serum IgE-Konzentration zu Sekret IgE-Konzentration bestand ebensowenig wie für die Relation Serum IgE : Sekret IgE pro mg Albumin. Anders als andere Autoren, die eine relativ lineare Beziehung zwischen Serum und Sekretkonzentrationen fanden, konnten wir eine solche Korrelation in unserem Patientenkollektiv nicht feststellen. Allerdings konnten wir bei hohen Sekretwerten in der Regel auch hohe Serumwerte beobachten.

Auch wenn keine direkte Beziehung zwischen Serum und Sekret IgE-Konzentration besteht, läßt sich für die meisten unserer Ergebnisse nicht beweisen, daß sich das IgE im Nasensekret unabhängig verhält vom IgE im Serum; das heißt, daß in diesen Fällen die IgE-Serumkonzentrationen ein mehrfaches der Sekretkonzentrationen betragen und eine andere Quelle des IgE als eine passive Transsudation aus dem Serum hier nicht vermutet werden kann. Ein Blick auf die Abbildungen 4, 5 und 6 macht jedoch deutlich, daß diese Vermutung bei weitem nicht für alle der von uns untersuchten Fälle zutrifft. Es zeigt sich nämlich, daß mehrere Patienten in alle 3 Gruppen IgE-Konzentrationen im Nasensekret aufweisen, die in der gleichen Größenordnung liegen wie die entsprechende Serumkonzentration, oder diese gar

Teil weit übertreffen, was besonders auffällig ist bei 3 von den 5 untersuchten Kindern. Auch wenn eine erhebliche passive Transsudation des IgE aus dem Serum in das Sekret stattfand, müßte in den Fällen, in denen Sekret- und Serum IgE-Konzentrationen einander entsprechen, bei alleiniger passiver Transsudation auch das Sekret-Albumin größenordnungsmäßig einer normalen Serumalbuminkonzentration entsprechen - in Wirklichkeit beträgt es nur einen Bruchteil des letzteren (siehe Tabelle II). Vor allem können diejenigen IgE-Konzentrationen im Nasensekret, die z.T. mehr als 200 % der dazugehörigen Serumkonzentration betragen, nicht mit einer passiven Transsudation aus dem Serum erklärt werden.

Es gilt inzwischen als erwiesen, daß IgE im Kolostrum und Harn einer lokalen Produktion in den Milchdrüsen bzw. im Nierenepithel entstammt (43), und wie wir oben schon ausführlich erörtert haben, nehmen die meisten Untersucher auch für IgE im Nasen- und Bronchialsekret eine lokale Synthese in den ortsansässigen Plasmazellen an, zumindest aber einen selektiven Transport aus dem Serum in das Interstitium bzw. das Sekret. Unserer Meinung nach kann aufgrund der vorgelegten Ergebnisse kein Zweifel mehr an der Richtigkeit dieser Theorie bestehen, wobei es zweifelhaft erscheint, daß ein selektiver Transportmechanismus allein ein Konzentrationsgefälle von über 200 % zwischen Serum auf der einen und Sekret auf der anderen Seite aufrecht erhalten kann. In diesen Fällen erscheint die Annahme einer lokalen IgE-Produktion und Sekretion zwingend. Nach diesen Befunden kann man vermuten, daß auch dort, wo das IgE im Nasensekret unter den entsprechenden Serumwerten liegt, eine lokale Produktion oder ein selektiver Transportmechanismus beteiligt ist.

Die Frage, warum gerade die Kinder, die alle noch nicht in die Pubertät eingetreten waren, derartig hohe Sekret- gegenüber Serum IgE-Konzentrationen zeigten, kann man nur der Spekulation überlassen, zumal die geringe Zahl der Fälle keine Verallgemeinerung zuläßt. Die physiologische Durchlässigkeit der Nasenschleimhaut ist bei Kindern aufgrund anderer hormonaler Verhältnisse mit Sicherheit größer als bei Erwachsenen, so daß man eine stärkere Resorption von Pollen in die Mukosa und Submukosa der Nase annehmen kann; wahrscheinlich ist dadurch während der Allergen-

exposition ein stärkerer antigener Stimulus mit vermehrter IgE-Produktion vorhanden; man kann auch vermuten, daß mehr Pollenkörner in der Nasenschleimhaut von Kindern retiniert werden und so über die aktuelle Pollenexposition hinaus ein antigener Stimulus fortbestehen bleibt. (16) (Die Milchallergie bei Kleinkindern ist beispielhaft für die Rolle einer veränderten Schleimhautdurchlässigkeit in der Ätiologie von allergischen Erkrankungen (85)).

Es ist weiter auffällig und deckt sich mit anderen Untersuchern, daß neben den Kindern einige Asthmatiker zu höheren Sekret-IgE-Konzentrationen neigen, jedoch läßt sich das bei unseren Befunden nicht verallgemeinern, da genügend Asthmatiker unauffällige Konzentrationen zeigen.

4. Zusammenfassung der Ergebnisse und Schlußfolgerung

Wir können aus unseren Befunden bezüglich der IgE-Konzentration im Serum und Nasensekret von Patienten mit vasomotorischer und allergischer Rhinitis feststellen, daß bei allen IgE im Serum vorhanden war und daß, bis auf 2 Patienten, alle auch IgE in meßbaren Konzentrationen im Nasensekret zeigten, wobei die Allergiker unter den Patienten signifikant höhere Konzentrationen sowohl im Serum als auch im Nasensekret vorwiesen als die Vasomotoriker.

Die klinische Relevanz der IgE-Bestimmung als Suchtest für allergische Erkrankungen wird durch die große Streubreite bei Normalpersonen (in unserer Arbeit bei Patienten mit Rhinitis Vasomotoria) für den Einzelfall allerdings stark eingeschränkt. Offen bleibt auch bei dieser Untersuchung, ob es sich bei dem gemessenen Gesamt-IgE um unspezifisches oder um spezifisches, gegen Allergen gerichtetes IgE handelt. Dies wäre für alle Gruppen interessant zu erfahren, da - vorausgesetzt daß z.B. auch die Vasomotoriker oder Normalpersonen spezifisches IgE produzieren - Aufschluß darüber gegeben wäre, inwieweit die Faktoren, die zur klinischen Manifestation einer Allergie beitragen, als gleichwertig mit dem eigentlichen reaginen Antikörper zu beurteilen sind. - Mit anderen Worten könnte man eventuell mit Hilfe einer solchen Untersuchung die etwas monokausale Betrachtungs- und Behandlungsweise der Allergien vom Soforttyp relativieren.

In unserer Untersuchung gaben die IgE-Konzentrationen für die isolierten Rhinopathien keinen Aufschluß über die Ausprägung der klinischen Symptomatik im Einzelfall; eine gewisse Korrelation zwischen Serum und Sekret-IgE-Konzentrationen und klinischer Symptomatik war jedoch sichtbar in solchen Fällen, bei denen die Patienten neben einer allergischen Rhinopathie zusätzlich unter allergischem Asthma und/oder allergischen Dermatosen litten, bzw. bei den Kindern mit Pollinosis.

Beim Vergleich von Serum und Sekret IgE-Konzentrationen der einzelnen Patienten ergaben sich in mehreren Fällen Relationen, die u.E. nur erklärt werden können durch eine lokale Produktion und Sekretion von IgE in der Nasenschleimhaut selber oder durch einen selektiven Transport aus dem Serum in das Interstitium der Nasenmukosa bzw. in das Sekret. Möglicherweise bewirken beide Mechanismen zusammen eine hohe lokale IgE-Konzentration.

Es bleibt der Bestätigung unserer Befunde durch weitere Untersuchungen mit genaueren Methoden, z.B. der Bestimmung der spezifischen IgE im Nasensekret, überlassen, ob sich therapeutische Konsequenzen entwickeln lassen aus den Erkenntnissen über die Herkunft von IgE im Nasensekret. Turk et al konnten (ähnlich wie wir für IgE) zeigen, daß eine lokale umweltbedingte Allergenexposition die Bildung von blockierenden Antikörpern der IgA-Klasse im Nasensekret sowohl von Normalen als auch von unbeeandelten und hyposensibilisierten Pollinotikern in ähnlichen Konzentrationen bewirkt, ohne daß eine Beziehung zwischen der Konzentration des Nasensekretes an blockierenden Antikörpern und der klinischen Symptomatik festgestellt wurde (80). Daß IgA in Sekreten virus-neutralisierende Aktivität besitzt, haben wir schon erörtert. Einige Autoren konnten in jüngster Zeit nach lokaler Immunisierung der Nasenschleimhaut mit Tetanus-Toxoid einen starken IgA-Anstieg im Nasensekret beobachten (67). Es wäre in Analogie zu diesen Untersuchungen und Erfahrungen denkbar, daß eine lokale Hyposensibilisierung unter Antihistaminikaschutz bei Patienten mit allergischer Rhinitis und Pollinosis zu einer gesteigerten lokalen Synthese von blockierenden Antikörpern führen könnte. Allerdings ist, neben der Bewältigung von technischen Problemen, fraglich, ob der hyposensibilisierende Effekt, d.h. die Synthese von blockierenden Antikörpern, stark genug wäre, um die gleichzeitig vorstatten gehende Sensibi-

Table 1: Allergic vasculopathy

No. Personl.	Alter	All.Der- matosen	Asthma	IgE Serum U/ml	IgE Sekret U/ml	Albumin Sekret: mg/ml	IgE/mg Albumin Sekret
1	F	51		10	4.0	3.2	1.43
2	F	64		17	15	1.6	9.37
3	M	32		19	16	n.d.	n.d.
4	F	36		22.5	31	0.4	77.5
5	F	37		24	18	3.9	4.61
6	P	51		26	1.5	3.0	0.5
7	F	41		26.5	26	6.3	4.12
8	F	35	+	31	54	2.9	18.62
9	F	27		32	5	2.2	2.27
10	F	36		33	33	3.2	10.18
11	F	64		35.5	33	6.5	5.07
12	M	35		36	11	1.5	7.33
13	F	26		41	28.5	2.6	10.96
14	M	40		45	24	1.5	16.0
15	F	43		45	0	6.4	0
16	F	21		48	n.d.	n.d.	n.d.
17	M	68		50	12	2.4	5.0
18	F	35		52	9	0.5	18
19	F	39		53	6.5	0.6	10.83
20	M	28		55	25	2.3	10.86
21	F	24	+	66	n.d.	n.d.	n.d.
22	M	34		67	n.d.	n.d.	n.d.
23	M	26		70.5	9	0.9	10
24	M	37		72.5	28.5	3.6	7.91
25	M	67		81.5	10	1.0	10
26	F	42		92.5	10	0.74	13.51
27	M	32		104.5	36	6.2	5.80
28	M	27		127	21	2.2	9.54
29	F	35	+	132	29	1.8	16.11
30	F	16		139	48	1.26	38.09
31	M	47		147.5	23	3.7	6.21
32	F	47	+	175	66	1.1	60
33	F	31		192	26	4.0	6.5
34	F	30	+	260	82.5	4.7	17.55

Tabelle 11: Folgebefunde

Nr.	Geschl.	Alter	All. Der- matosen	Asthma	IgE Serum U/ml	IgE Sekret U/ml	Albumin Sekret mg/ml	IgE/mg Albumin Sekret
1	F	21			26.5	23	5.7	4.04
2	F	19			32	14	3.2	4.36
3	M	26			34	33	11.4	2.89
5	M	12			41	26	6.3	4.13
6	M	18			41	20	0.6	46.66
7	M	21			46	13.7	1.1	12.45
8	M	25			51	21	0.9	23.3
9	M	16			56	57	6.7	6.55
10	M	21		-	57	16	1.4	11.42
11	F	24	-		77.5	17.5	3.0	5.83
12	M	29			85	20	0.8	25
13	F	31			88	50	0.7	71.43
14	F	25			92.5	32.5	1.4	23.21
15	M	36			99.5	40	3.24	12.96
16	M	37			95	21.5	5.3	4.06
17	M	34		-	96	30	1.4	27.14
18	F	31			100	15.5	1.0	15.5
19	M	22	-	-	107.5	45.5	1.4	32.5
20	M	21		-	112	43	7.5	5.73
21	M	21			111	n.d.	n.d.	n.d.
22	M	19			116.5	232	6.24	37.17
23	M	14			117.5	36	1.9	18.94
24	M	31			121.5	77	11.4	6.75
25	F	15			127	40	2.2	20.91
26	F	34			127	12	0.9	24.44
27	F	11	-	-	137.5	15	6.4	10.42
28	M	36	-	-	138	12	0.5	30
29	M	11			140	21.5	0.8	11.5
30	F	12			141	332	11.6	46.31
31	F	17		-	145	46.5	0.8	27.22
32	M	29	-		148	24.5	5.	11.4
33	F	13			150	31.5	0.6	11.13
34	F	17	-		155	112	1.4	115.13
35	M	21	-		151	10.5	3.1	12.69

Tabelle II: Pollinosis, Fortsetzung

No.	Geschl.	Alter	All. Der- matosen	Asthma	IgE Serum U/ml	IgE Sekret U/ml	Albumin Sekret mg/ml	IgE/mg Albumin Sekret
36	M	29			825	55	6.3	35.71
37	M	10			937	720	5.8	124.14
38	M	22			1025	121	4.0	30.25
39	F	21		+	1250	650	3.3	193.45
40	M	36	+	+	2025	181	4.9	36.94

Tabelle III: Perenniale Allergische Rhinitis

No.	Geschl.	Alter	All. Der- matosen	Asthma	IgE Serum U/ml	IgE Sekret U/ml	Albumin Sekret mg/ml	IgE/mg Albumin Sekret
1	F	46			25	17	5.0	3.4
2	M	35			34	7.3	2.4	3.04
3	M	24			45	118	6.2	19.03
4	M	37			49	24	0.5	48
5	M	30			49	12	2.5	4.8
6	M	22			50	7.5	5.5	1.4
7	F	14			53.5	14.5	2.6	5.58
8	F	31			56.5	32	0.9	35.6
9	M	33			60.5	49	4.9	10
10	F	37			65.0	22	0.6	36.66
11	M	32			150	n.d.	n.d.	n.d.
12	F	34	+		162.5	0	0.5	0
13	F	38	+	+	170	104	8.3	12.53
14	M	21			180	13	1	13
15	M	27			217.5	58.5	7.7	7.6
16	M	22	+	+	230	53	10.6	5
17	F	33			300	124	3.9	31.79
18	F	25			340	37.8	9.9	3.82
19	M	40			440	307.5	8.6	35.76
20	M	15			1700	n.d.	n.d.	n.d.

Tabelle IV: IgE-Konzentrationen im Serum und Nasensekret;
Mittelwerte und Streubereiche

I. IgE im Serum, Gesamtgruppen

	Rhinitis vasomotoria	Pollinosis	Rhinitis allergica
Zentralwert	51 IgE U/ml	112 IgE U/ml	107.5 IgE U/ml
arithm. Mittelwert	71.47 "	301.4 "	218.9 "
Streubereich	10 - 260 "	26.5-2025 "	25.5-1700 "

II. IgE im Serum

ohne Kinder, Asthma, all. Dermatosen

	Rhinitis vasomotoria	Pollinosis	Rhinitis allergica
Zentralwert	50 IgE U/ml	92.5 IgE U/ml	60.5 IgE U/ml
arithm. Mittelwert	62 "	175 "	224.5 "
Streubereich	10-192 "	26.5-1025 "	25.5-1700 "

III. IgE im Nasensekret, Gesamtgruppen

	Rhinitis vasomotoria	Pollinosis	Rhinitis allergica
Zentralwert	23 IgE U/ml	36 IgE U/ml	26 IgE U/ml
arithm. Mittelwert	23.9 "	100.2 "	55.6 "
Streubereich	0-82.5 "	13.7-720 "	0-307 "

IV. IgE im Nasensekret

ohne Kinder, Asthma u. all. Dermatosen

	Rhinitis vasomotoria	Pollinosis	Rhinitis allergica
Zentralwert	18 IgE U/ml	29.25 IgE U/ml	24 IgE U/ml
arithm. Mittelwert	18.9 "	36.6 "	56.1 "
Streubereich	0-48 "	13.5-121 "	7.3 -307 "

Tab. 2. II. Fortsetzung

IgE-Konzentrationen im Serum und Nasensekret
Mittelwerte und Streubereiche

V. IgE Sekret/mg Albumin Gesamtgruppen

IgE U/mg Albumin	Rhinitis vasomotoria	Pollinosis	Rhinitis allergica
Zentralwert	9.7	20.22	8.8
arithm. Mittelwert	13.7	32.3	15.38
Streubereich	0 - 77.5	1.96 - 193.4	0 - 48

VI. IgE Sekret/mg Albumin ohne Kinder, Asthma u. all. Dermatosen

IgE U/mg Albumin	Rhinitis vasomotoria	Pollinosis	Rhinitis allergica
Zentralwert	7.6	15.8	10
arithm. Mittelwert	11	18.51	17.29
Streubereich	0 - 77.5	1.96 - 71.43	1.4 - 48

VII. Kinder, Asthmatiker, Patienten mit all. Dermatosen der Gruppe der Pollinotiker (n = 17)

	IgE U/ml Serum	IgE U/ml Sekret
Zentralwert	242	50.5
arithm. Mittelwert	472	183
Streubereich	57 - 2025	16 - 720

Kontingenztafeln

=====

I. IgE im Serum, Gesamtgruppen

IgE U/ml	0-49	50-89	90-199	200-499	500-1000	1000	n
rh. vasomotoria	16	9	8	1	0	0	34
pollinosis	7	6	14	5	5	3	40
rh. allergica	5	5	4	5	0	1	20

II. IgE im Serum, ohne Kinder, Asthma, all. Dermatosen

$\chi^2, 2 \cdot 5 \cdot 6$

IgE U/ml	10-49	50 - 89	90 - 199	200 u. darüber	n
rhinitis vasomotoria	15	5	6	0	26
pollinosis	7	4	9	3	23
rh. allergica	5	5	2	5	17

III. IgE im Sekret, Gesamtgruppen

$\chi^2, 2 \cdot 10 \cdot 4$

IgE U/ml	0 - 24	25 - 49	50 - 99	über 99	n
rh. vasomotoria	17	11	3	0	31
pollinosis	12	13	5	9	39
rh. allergica	9	3	2	4	18

IV. IgE im Sekret: ohne Kinder Asthma u. allerg. Dermatosen

$\chi^2, 2 \cdot 5 \cdot 4$

IgE U/ml	0 - 24	25 - 49	50 - 99	über 99	n
rh. vasomotoria	17	10	0	0	27
pollinosis	9	6	4	1	20
rh. allergica	6	3	1	3	13

Kontingenztafeln, Fortsetzung
=====

V. IgE im Sekret/mg Albumin, Gesamtgruppen

$2\alpha < 1\%$

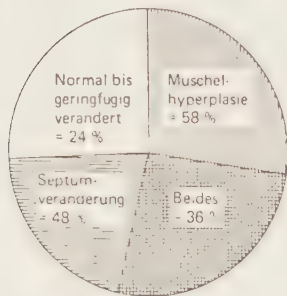
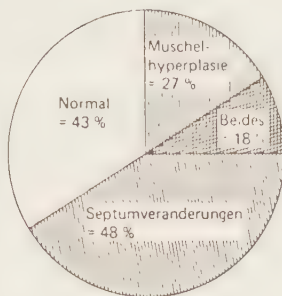
IgE U/mg Albumin	0 - 19	20 - 49	50 - 99	99	n
rhinitis vasomotoria	27	1	2	0	30
pollinosis	19	15	1	4	39
rhinitis allergica	13	5	0	0	18

Vi. IgE im Sekret/mg Albumin

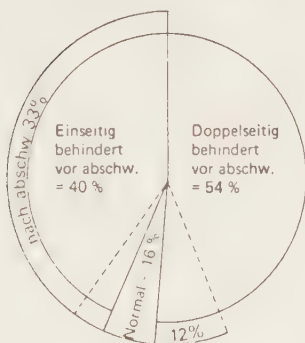
ohne Kinder, Asthma u. allerg. Dermatosen

$2\alpha < 5\%$

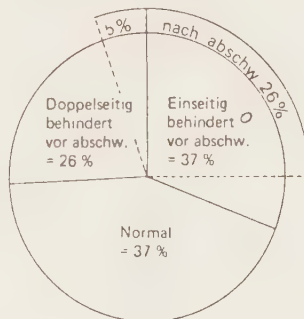
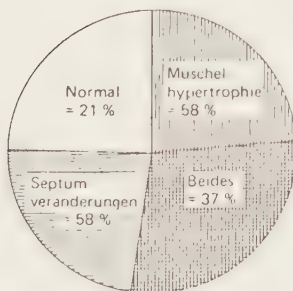
IgE U/mg Albumin	0 - 19	20 - 49	50 - 99	n
rhinitis vasomotoria	24	1	1	26
pollinosis	13	8	1	22
rhinitis allergica	10	5	0	15

Rhinitis Vasomotoria : Nasenmuschel
und SeptumveränderungenPollinosis : Nasenmuschel
und Septumveränderungen

Rhinitis Vasomotoria : Rhinomanometrie



Pollinosis : Rhinomanometrie

Ganzjährige Allergische Rhinitis :
und Muskelveränderungen

Rhinomanometrie

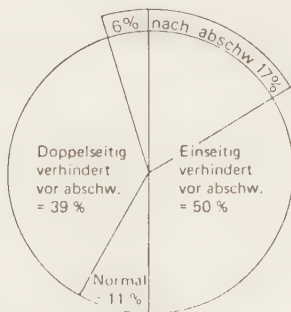
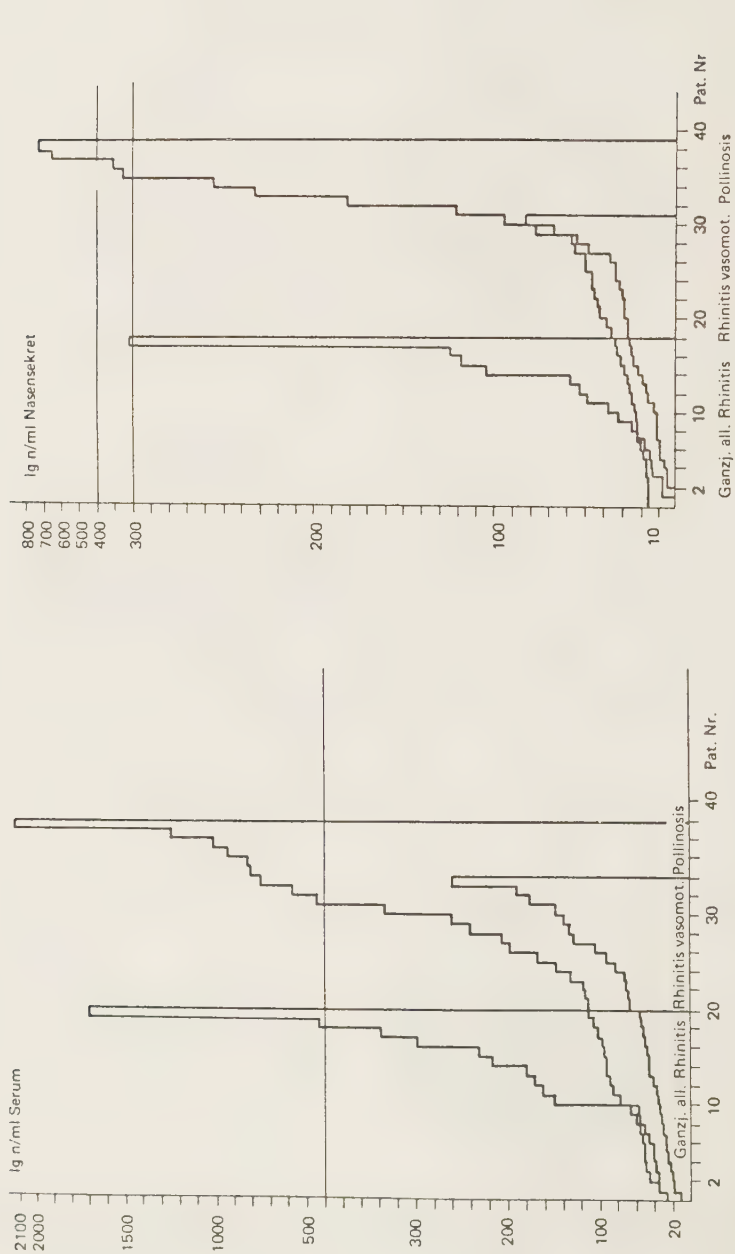


Abbildung 1: Rhinoskopische und rhinomanometrische Befunde in prozentualer Verteilung innerhalb der 3 Krankheitsgruppen. Bei der Darstellung der rhinomanometrischen Befunde repräsentiert der kleinere Kreis die Nasenatmung vor der Gabe von abschwellenden Nasentropfen, der größere Kreis entspricht dem Anteil der Patienten, die nach dem Abschwellversuch noch eine Nasenatmungsbehinderung hatten.



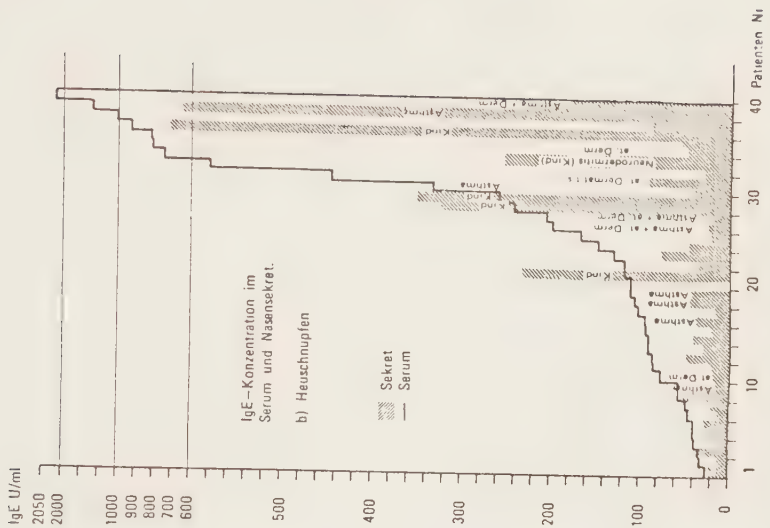
Abbildungen 2 und 3: IgE im Serum und im Nasensekret jeweils in steigenden Konzentrationen in den 3 Krankheitsgruppen

IgE U/ml
in steigender Konzentration im Serum mit den jeweils dazugehörigen
Konzentrationen im Nasensekret

IgE-Konzentrationen im Serum und Nasensekret
a) rhinitis vasomotoria



Abbildung 4 (oben) und Abbildung 5 (rechts): IgE im Serum mit den entsprechenden IgE-Konzentrationen im Nasensekret. Man beachte, daß mehrere der IgE-Konzentrationen im Nasensekret über den jeweiligen Serumwerten liegen und daß die höheren Sekretkonzentrationen häufig mit zusätzlichen Symptomen wie Asthma oder allergischen Dermatosen auftreten.



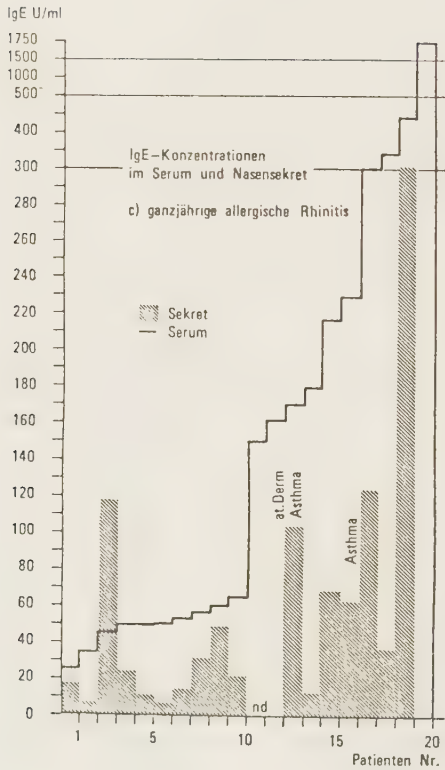
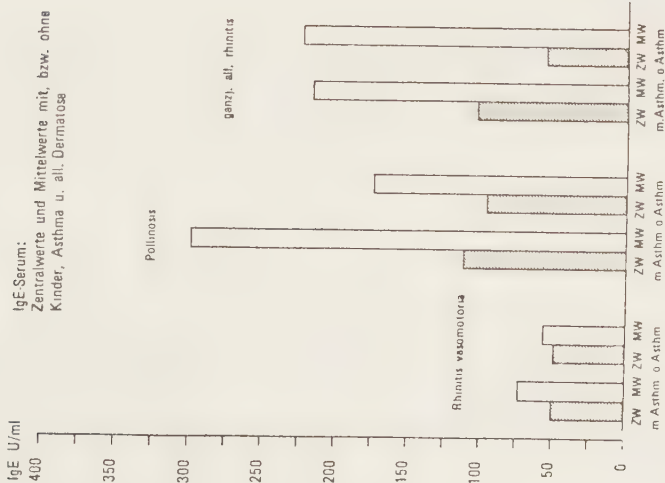


Abbildung 6: wie Abb. 4 und 5 Serum- und entsprechende Sekret-IgE-Konzentrationen für Patienten mit ganzjähriger allergischer Rhinitis



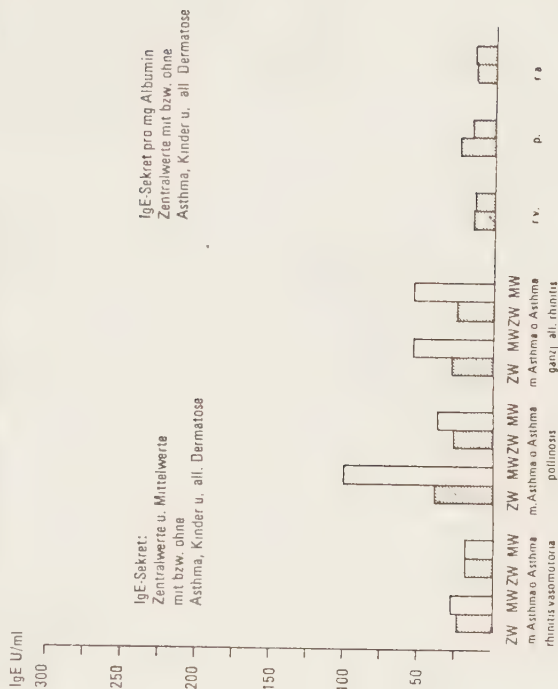
Abbildungen 7 und 8: Mittelwerte in den Gesamtgruppen sowie ohne Kinder, Asthmatiker und Patienten mit allergischen Dermatosen. Für entsprechende Zahlenangaben siehe Tab. 4.

ZW = Zentralwert, MW = arithmetischer Mittelwert

rv = rhinitis vasomotoria

p = pollinose

ra = rhinitis allergica



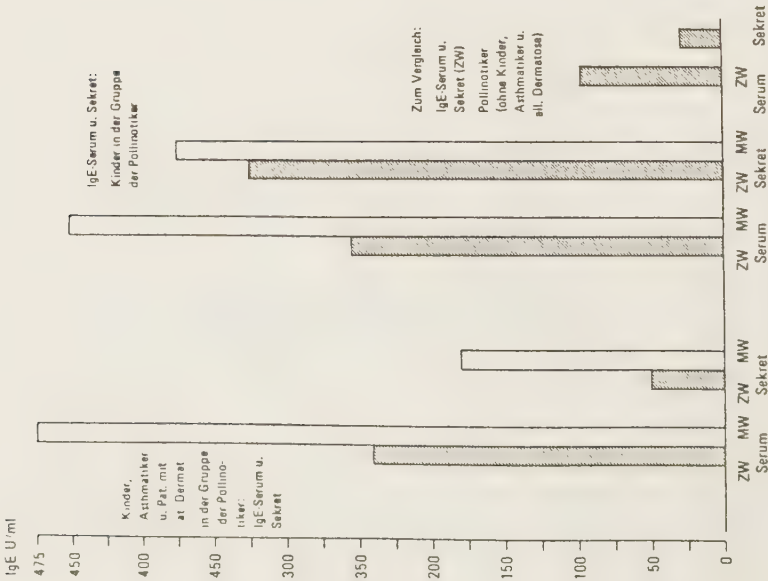


Abb. 9: IgE im Serum und Nasensekret. Mittelwerte der Kinder, Asthmatiker und Patienten mit allergischen Dermatosen aus der Gesamtgruppe der Pollinotiker

IgE-Konzentration im Serum, Nasensekret, und pro mg Albumin im Nasensekret: Zentralwerte und Streuung (einschließlich Kinder, Asthmat. u. all. Dermat.)

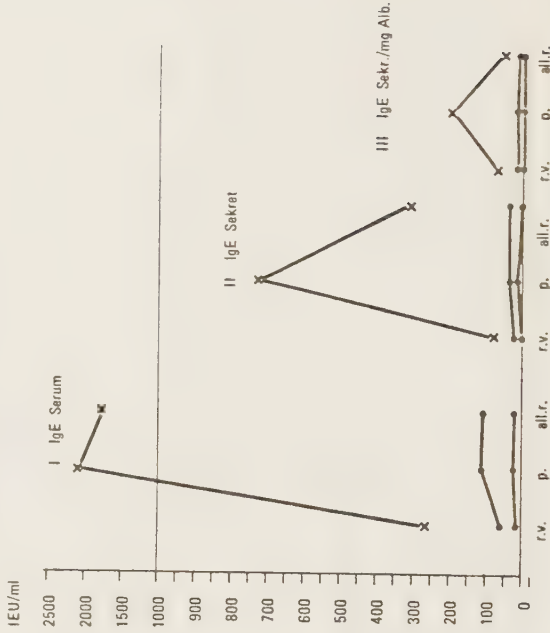
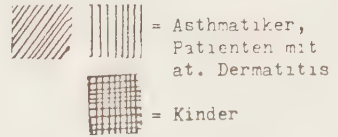


Abb. 10: Minima und Maxima sowie Zentralwerte der IgE-Konzentrationen in den Gesamtgruppen. r.v. = rhinitis vasomotoria p. = pollinosis all.r. = allergische rhinitis

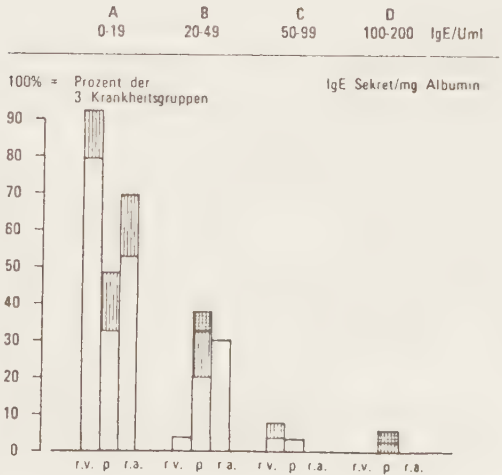
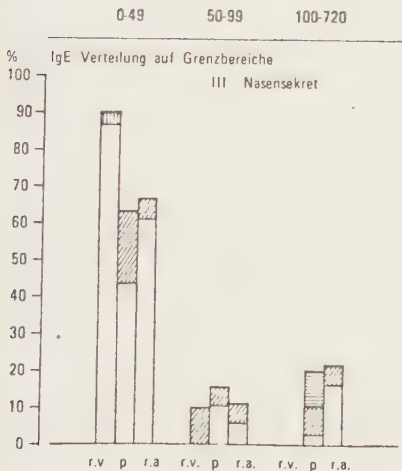
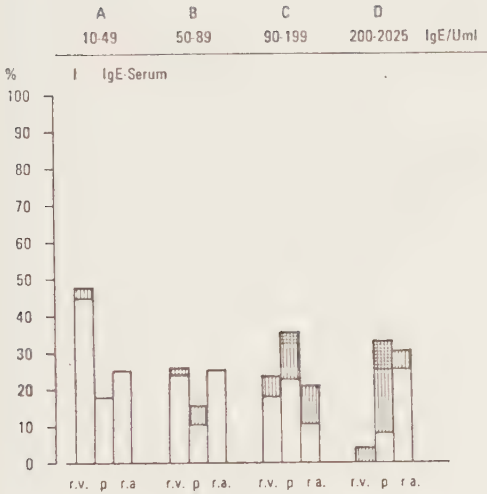
Abb. 11 - 13:

Säulendiagramme zu den Kontingenztafeln auf S. 70 u. 71

Die hellen Felder stellen den Anteil an isolierter Rhinopathie, die gerasterten den Anteil von Asthmatikern und Patienten mit allergischen Dermatosen sowie Kindern dar.



rv = rhinitis vasomotoria
 p = pollinose
 ra = rhinitis allergica



Literaturverzeichnis

=====

1. R.C. Aalberse, E. van Loghem, P.J.J. von Munster, J.H.V. Naderp: Human Antibodies to IgE: a simple Method to avoid ambiguous results of the radioimmunosorbenttest (RIST) J. Lab. Clin. Med. Vol. 83, No. 5 1974, 831 - 838
2. Anderson, Riff, Jackson: Human nasal mucosal function under four controlled humidities. Am. Rev. Resp. DISEASES, Vol. 106, Sep. 1972, p.p. 438 - 49.
3. C. Arbesman, K. Ito, J. Wypych, K. Wicher: Measurement of Serum IgE by a one-step single radial radiodiffusion method. J. Allergy Clin. Immunol. 49, No. 2, 1972 pp. 72-80
4. K. F. Austen, J.H. Humphrey: in Vitro studies of the mechanism of Anaphylaxis. Advances in Immunology, Academic Press New York and London, Vol 3, 1963, pp. 3-96.
5. W. Baenkler: Das Verhalten von Immunglobulin E bei mono- und polyklonaler Hypergamma globulinaemie. . Kl. Wochenschrift 52, 1974, pp. 166 - 169.
6. M. Bazarel, N. Hamburger: Standardization and Stability of IgE. J. Allergy Clin. Immunol. 49, No. 3, 1972, pp. 189 - 191.
7. E. Becker: Nature and classification of immediate-type allergic reaction. Advances in Immunology 13, 1971.
8. J. A. Bellanti: Factors influencing the production of secretory IgA Antibody in nasal secretions. Protides of biological Fluids 16, 1969, pp. 307 - 314.
9. H. Bennich, K. Ishizaka, S. Johansson: A comparative antigenic study of Gamma-E Globulin and Myeloma-IgND. J. Immunology 102, No. 4, 1969, pp. 826 - 831
10. H. Bennich, S. Johansson: Structure and Function of Human Immunglobulin E, Advances in Immunology 13, 1971, pp. 1-55
11. T. Berg and S. Johansson: IgE-Concentrations in children with atopic diseases. Int. Archives Allergy 36, 1969, pp. 219 - 232
12. T. Berg and S. Johansson: Seasonal variations of IgE-Antibodies in Children allergic to pollens. Int. Arch. Allergy 41, 1971, pp. 452 -462
13. P. Brandtzaeg: Human secretory immunglobulins. 3. Immunochemical and physicochemical studies of secretory IgA and free secretory piece. und
- 13a. 4. Quantitation of free secretory piece. Acta path. microbiol. scand. section B 79, 1971 pp 165 - 188 and 189 - 203.
14. R. Buckley, P. Wray, E. Belmaker: Extreme hyperimmunoglobulinemia E and undue susceptibility to infection, Abst. J. Allerg. 47, No. 2, 1971 p. 168.

15. W. Butler, R. Rossen, T. Waldmann: Local synthesis of IgG in the upper respiratory tract. *Protides of Biological Fluids* 16, 1969, pp. 331 - 335
16. D. Campbell, J. Carvey: Nature of retained Antigen and its role in immune mechanisms. *Advances in Immunology* 3, 1963, pp. 261 - 315
17. C. Cohen, D. Milstein: Structure and biological properties of immunoglobulins, *Advances in Immunology* 7, 1967, pp. 1 - 59
18. L. Criepp, *Clinical Immunology and Allergy*, second edition, Grune & Stratton 1969, New York, London.
19. De Bernardo, Lichtenstein, K. Ishizaka, T. Ishizaka: The distribution and releasability of histamine in human leucocytes. *Abstr. J. Allergy* 47, No. 2, p. 119.
20. A. van Dieshoeck und E. Majer: Allergische Erkrankungen, neurovasculäre Störungen der Nase und ihrer Nebenhöhlen, In: *Handbuch der HNO-Kunde*, Thieme Verlag Stuttgart, 1964
21. W. Doerr, G. Quadbeck, *Allgemeine Pathologie*, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg, New York, 1973
22. R. Donovan, S. Johansson, H. Bennich, J. Soothill: Immunoglobulin in Nasal Polyp Fluid. *Int. Arch. Allergy* 37, 1970 pp. 154 - 166.
23. T. Foucard, S. Johansson, H. Bennich, T. Berg: In vitro Estimation of Allergens by a Radioimmune Antiglobulin Technique using human IgE Antibodies. *Int. Arch. Allergy and Appl. Immun.* 43, 1972, pp. 360 - 370.
24. Frick, Pickart: Reagin-Forming Cells in Tissues of Parasite Infested Rats. *J. All.* 45, No. 2, 1970, p. 123
25. G. Gleich, A. Averbek, H. Swedlund: Measurement of IgE in normal and allergic serum by radioimmunassay., *J. Lab. Clin. Med.* 77, No. 4, 1971 pp. 690 - 698
26. Götz, Kirschbaum, *Struktur und Funktion von IgD und IgE*, med. Klinik 66, 1971, pp. 1749 - 1755
27. R. Good, Y. Choi: Relation of IgA and IgE to bodily defenses. *New Engl. J. of Med.* March 11, 1971, P. 552
28. Gronemeyer und Fuchs: Krankheiten durch inhalative Allergeninvasion. In: *Lehrbuch der Klinischen Allergie*, Hrg. Hansen und Werner, Thieme, Stgt. 1967, pp. 122 - 166
29. R. Hegglin: *Differentialdiagnose Innerer Krankheiten*. Thieme Verlag, Stgt. 1969.
30. Henderson, Swedlund, Van Dellen, Carryen, Peters, Marcoux, Gleich: Value of Serum IgE concentrations in the practise of allergy. *Abst. J. All.* 47, No. 2, 1971, p. 87

31. H. Hill, F. Que: Raised Serum IgE-levels and defective neutrophil chemotaxis in 3 children with eczema and recurrent bacterial infection. The Lancet, Feb. 9, 1974.
32. J. Humphrey, R. White: Kurzes Lehrbuch der Immunologie, Thieme, Stgt, 1972.
33. K. Ishizaka und T. Ishizaka: Identification of gamma-E-antibodies as a carrier of reaginic activity. J. Immun. 9, No. 6, 1967, pp. 1187-1198
34. K. Ishizaka und T. Ishizaka: Human reaginic antibodies and IgE. J. of Allergy 42, No. 6, 1968, pp. 330 - 363
35. K. Ishizaka, T. Ishizaka, M. Hoobrock: Allergen-binding activity of gamma E, gamma G and gamma A Antibodies in Sera from atopic patients. J. of Immun. 98, No. 3 1967, pp. 490-501
36. K. Ishizaka, T. Ishizaka, S. Johansson, H. Bennich: Histamine release from human leucocytes by anti-IgE antibodies. J. Immun. 102, No. 4, 1969, pp. 884 - 892
37. K. Ishizaka, R. Newcomb: Presence of gamma E in nasal washings and sputum from asthmatic patients. J. Allergy 46, No. 4, 1970, pp. 197-204
38. K. Ishizake, T. Tada: Distribution of IgE - forming cells in lymphoid tissues of the human and monkey. J. Immun. 104, No. 2, 1970, pp.377-387
39. K. Ishizaka, T. Ishizaka, W. Terry: Antigenic structure of IgE and reaginic antibody, J. Immun. 99, No. 5, 1967, pp. 849-858
40. Ito, Winter, Arbesman: Changes in the antigenicity of heat aggregated IgE. J. Allerg. 47, No. 2, 1971, pp. 85
41. S.G.O. Johansson, Raised levels of a new immunoglobulin class IgND in asthma. The Lancet. Nov. 4, 1967, pp. 951-953
42. S.G.O. Johansson: Serum IgND levels in Healthy Children and adults. Int. Arch. Allergy 34, 1968, pp. 1-8
43. S.G.O. Johansson, H. Bennich, T. Berg: The clinical significance of IgE. Progress in Clin. Immu. 1, 1972, pp. 157-176
44. E. Kabat: Einführung in die Immunchemie und Immunologie. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg, New York 1971
45. Krayanek, Ito, Reimann, Arbermann: Effect of specific immunotherapy on antibodies in nasal secretions and sera. J. Allerg. 47, No. 2, 1971, pp. 114-115
46. Krous, Clausen, Ray: Elevated IgE-levels in infantile polyarteritis nodosa, J. of Pediatrics 84, No. 6, 1974, pp. 841 - 845
47. L. Kumar, R. Newcomb, M. Hornbrook: A year-round study of serum IgE levels in asthmatic children. J. All. Clin. Imm. 48, No. 5, 1971, pp. 305 - 312

48. G. Kurdimsky, H. Lüllmann: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie, Thieme, Stuttgart, 1970
49. R. Lamerz, A. Fateh-Mogadan: Immunglobulin E, Biochemische, immunologische Eigenschaften und klinische Bedeutung, Klin. Wchschr. 52, 1974 pp. 1-17
50. R. Lamerz, A. Fateh-Mogadan: Radioimmunologische Bestimmung von Immunglobulin E. Klin. Wchschr. 52, 1974, pp. 18-23
51. J. Konardy, L. Peacock: An Evaluation of quantitative Serum Immunglobulin Determination in Clinical Practice. Annals of Allergy 30, Jul 1972, pp. 378-390
52. D. Levy, A. Osler: Passive Sensitization in vitro of Human leucocytes to Ragweed Pollen Antigen, J. Imm. 96, No. 2, 1966, pp. 203 - 211
53. D. Levy, A. Osler: In vitro assay of Reaginic Activity in Human sera: Effect of Therapeutic Immunisation on Seasonal Titer Changes.
54. M. Lorin, P. Gaerlan, I. Mandel: Quantitative composition of nasal secretions in normal subjects. J. Lab. Clin. Med. 80, No. 2, 1972 pp. 275-280
55. M. Münzel: Der Anfallsweise Schnupfen, München, Med. Wschr. 116, No. 9, 1974, pp. 427 - 432
56. H. Naumann: Kurze Pathophysiologie der Nase und ihrer Nebenhöhlen in Handbuch der HNO-Kunde, Thieme, Stgt. 1964.
57. H. Naumann, W. Naum, B. Schubert: One Method of Nasal Mucosa Test in Nose Allergies: Z. Laryng. Rhinol. Otol. 48, 1969, pp. 198 - 203
58. R. Newcomb, K. Ishizaka: Skin reactions to anti IgE-antibody in atopic, nonatopic, and immunologically deficient children and adults. J. All. 43, No. 5, 1969, pp. 292-300
59. R. Newcomb, K. Ishizaka: Physicochemical and antigenic studies on human IgE in respiratory fluid. J. Imm. 105, No. 1, 1970, pp. 85-89.
60. L. Perelmutter, A. Liakopoulon: Detection of IgE mediated immediate hypersensitivity reactions in the sera of ragweed sensitive individuals using rat mast cells. Int. Arch. All. 40, 1971, pp. 481 - 494
61. Phills, Harold, Perelmutter: An immunologic study of Ascaris-infected individuals. J. Allerg. 47, No. 2, 1971, pp. 116
62. J. Remington, K. Vosti, A. Lietze: Serum proteins and antibody activity in human nasal secretions. J. Clin. Invest. 43, 1964, pp. 1613 - 1624
63. R. Rossen, R. Alford, W. Butler et al: Separation and characterization of proteins intrinsic to nasal secretions. J. Imm. 97, 1966, pp. 363-376
64. R. Rossen, A. Schade, W. Butler, et al: The protein in nasal secretion: A longitudinal study of the gamma A-Globulin, gamma G-Globulin, albumin, siderophilin and total protein concentrations in nasal washings from adult male volunteers, J. Clin. Invest. 45, 1966, pp 768-776

65. R. Rossen, M. South, W. Butler: Localization of External Secretory IgA Piece by Immunofluorescence in Tissues from Patients with γ globulinemia. *Protides of biological Fluids* 16, 1969, pp. 325-330
66. V. Ruppert: Pricktest - Besonderheiten der Allergiediagnostik in der ärztlichen Praxis, in Werner und Ruppert (Hrsgb); *Praktische Allergiediagnostik*, Thieme, Stgt. 1974.
67. J. Salvaggio, R. Waldman, P. Arquembourg et al: Systemic and secretory antibody response of atopic and normal individuals to intranasally administered tetanus toxoid. *J. Allerg.* 47, No. 2, 1971, p. 117
68. H. Schadewald: Geschichte der Allergieforschung in: Hansen und Werner (Hrsg) *Lehrbuch der klinischen Allergie* Thieme, Stgt. 1967
69. D. Schwartz, R. Buckley: Serum IgE concentrations and skin reactivity to anti-IgE antibody in IgA-deficient patients. *New Engl. J. of Med.* 284, No. 10, 1971, pp. 513 - 517
70. W. Siegenthaler: *Klinische Patholphysiologie. Kap. Bindegewebe*, von F. Hartmann, H. Deicher, Thieme Stgt 1970
71. M. South, M. Figueroa, R. Rossen et al: The Biological Significance of IgA in the Mucous Secretions: Response to Oral Polio Vaccine in IgA-deficient subjects. *Protides of Biological Fluids* 16, 1969, pp. 315 - 323
72. E. Spitz, E. Gelfand, A. Sheffer, F. Austen: Serum IgE in clinical immunology and allergy. *J. Allerg. + Clin. Immun.* 49, No. 6, 1972, pp. 337 - 347
73. D.R. Stanworth: Reaginic Antibodies. *Advances in Immunology* 3, 1963, pp. 181-260
74. D.R. Stanworth: Immunglobulin E (Reagin) and Allergy. *Nature* Vol. 233, Okt 1, 1971, pp. 310-316
75. T. Tada, K. Ishizaka: Distribution of gamma E-forming cells in lymphoid tissues of the human and monkey. *J. Immun.* 104, No. 2, 1970 pp. 377 - 387
76. T. Tomasi, J. Bienenstock: Secretory Immunglobulins. *Advances in Immunology* 9, 1968 pp. 2-96
77. T. Tomasi, H. Grey, *Structure and Function of Immunoglobulin A. Progress in Allergy* Vol 16, S. Karger Verlag, Basel, München, Paris, London, New York, Sydney 1972, pp. 81 - 213
78. E. Tremble: The Dynamics of Nasal Mucus. *The Laryngoscope* 59, No. 6, 1949, pp. 639 - 652
79. K. Tee, K. Wicher, C. Arberman: IgE antibodies in nasal secretions of ragweed allergic subjects. *J. Allerg.* 46, No. 6, 1970, pp. 352 - 358
80. A. Turk, I. Lichtenstein, P. Norman: Nasal Secretory Antibody to Inhalant Allergens in Allergic and Non-Allergic Patients. *Immunology* 19, 1970, pp. 35 - 36

81. J. Urban: Effect of histamine on the secretion transport in the nose, Arch. Klin. Exp. HNO-Kunde 179, 1967, pp. 327-336
82. C. Virchow, E. Möller, H. Debelic: Immunglobulin E bei Asthma bronchiale allergicum, Dtsch. med. Wochschr. 97, 1972, pp. 1024-1028
83. H. Voss. Grundriss der Normalen Histologie und Mikroskopischen Anatomie. Thieme, Leipzig 1955
84. R. Waldman, C. Virchow, D. Rowe: IgE levels in External Secretions. Int. Arch. Allergy 44, 1973, pp. 242 - 245
85. M. Werner: Diagnostische Bedeutung und klinische Interpretation der Hautproben in: Ruppert und Werner (Hrsgb) Praktische Allergiediagnostik
86. A. Wilson, H. Novey, E. Surprenant et al: Fate of inhaled whole pollen in asthmatics. J. Allerg. 47, No. 2, 1971, p. 107
87. J. Yunginger, G. Gleich: Seasonal changes in serum and nasal IgE concentrations. J. Allerg. 47, No. 2, 1971, p. 87

Herrn Professor Dr. H. Michel, medizinische Klinik und Poliklinik im Fachbereich 2 der Freien Universität Berlin, danke ich für die Überlassung des Themas und für die Förderung der Arbeit.

Herrn Professor Dr. D. Zühlke, Abteilung für Hals-Nasen-Ohrenkrankheiten im Fachbereich 2, danke ich für die Erlaubnis, Patienten der HNO-Poliklinik für die Untersuchungen heranziehen zu dürfen.

Herrn Dr. M. Handrock, Abteilung für Hals-Nasen-Ohrenkrankheiten im FB 2, danke ich sehr herzlich für seine engagierte Beratung und praktische Unterstützung bei der Konzeption sowie der Durchführung der Arbeit.

Herrn Dr. G. Mulch, Hals-Nasen-Ohren Poliklinik im FB 2, danke ich für die Kooperation bei der Durchführung der klinischen Untersuchungen.

Ebenfalls geht mein Dank an Dr. H. Ebelin, Institut für klinische Chemie im FB 2 für seine freundliche Beratung in labortechnischen Fragen.

Frau K. Schmidt, Institut für medizinische Statistik und Dokumentation danke ich für ihre Hilfe bei der Planung und Durchführung der statistischen Analysen.

Herrn G. Novotnik, Abteilung für Wissenschaftliche Graphik im Klinikum Steglitz, danke ich für die Hilfe bei der Erstellung der Graphiken.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Ilse Langrehr, medizinisch-technische Assistentin im Labor von Prof. Michel, für ihre unermüdliche und sachkundige Unterstützung und Beratung in allen praktischen und theoretischen Fragen der Arbeit.

Lebenslauf

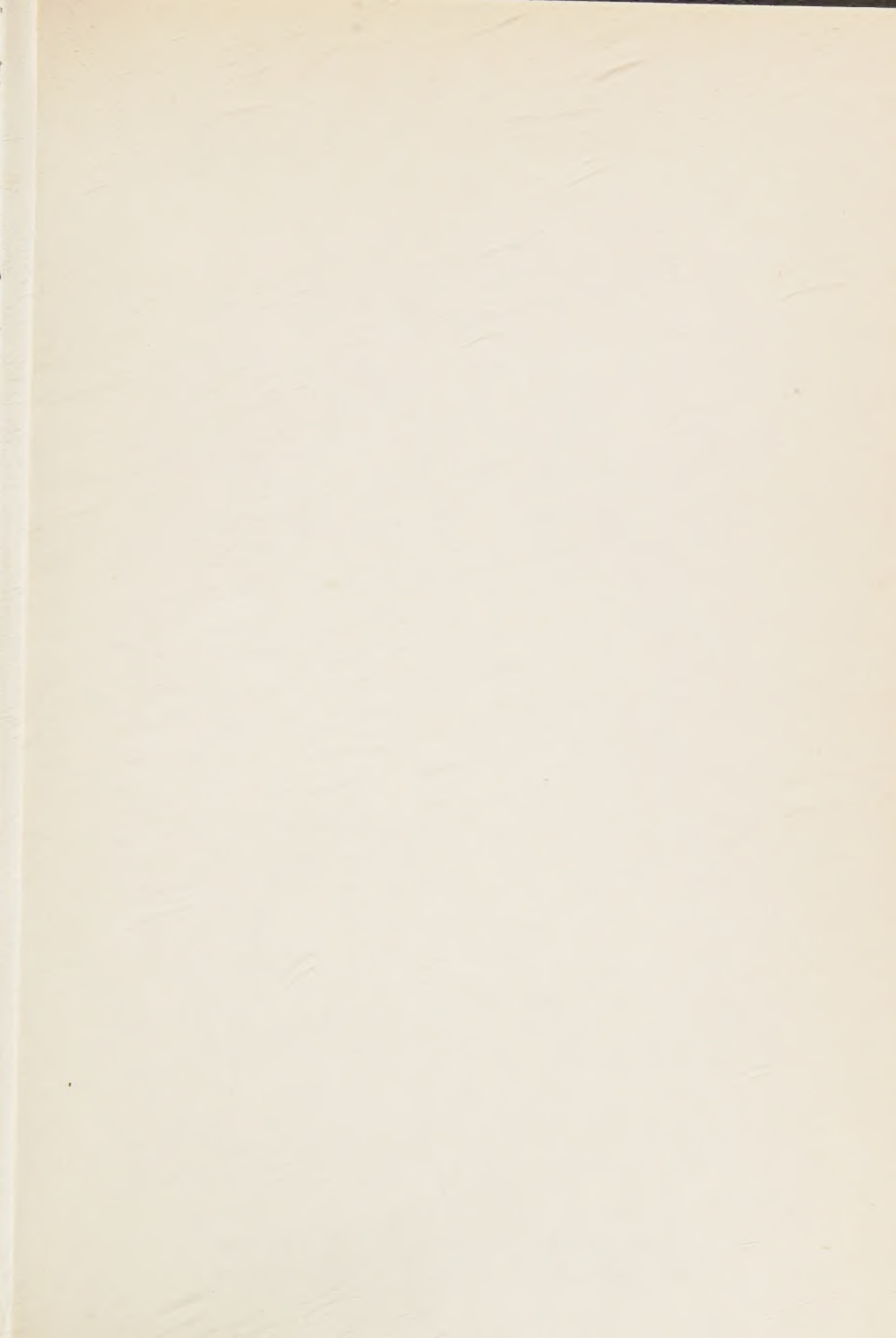
Am 23. 6. 1945 wurde ich in Würzburg als Tochter des Arztes Wolfhard Baumgärtel und seiner Ehefrau Alice, geb. Stoffel, geboren.

1952 emigrierten meine Eltern, Geschwister und ich in die USA, wo ich zuerst auf Long Island im Staat New York, später in Athens und Albany, Ohio die Volksschule bzw. High-School besuchte, und wo ich 1962 das Diploma der Athens High-School erwarb.

Von 1962 bis 1965 besuchte ich das staatliche Aufbaugymnasium in Detmold, Westf., wo ich im Frühjahr 1965 die Reifeprüfung bestand.

Von 1965 - 1971 studierte ich Humanmedizin an den Universitäten von Heidelberg, Hamburg und Berlin. Im August 1971 bestand ich das medizinische Staatsexamen an der Freien Universität in Berlin.

Von November 1971 bis Mai 1973 war ich als Medizinalassistentin in der Inneren Abteilung des Klinikums Westend tätig, und der Universitäts Kinderklinik der Freien Universität Berlin sowie in der Chirurgischen Abteilung des Jüdischen Krankenhauses in Berlin. Von Juni 1973 bis August 1974 arbeitete ich als Assistenzärztin in der Abteilung für Innere Krankheiten des Evangelischen Waldkrankenhauses in Spandau. Danach widmete ich mich bis Juni 1975 ausschließlich der Durchführung und Verfassung der vorliegenden Promotionsarbeit. Im Anschluß daran werde ich als "Intern" in der Pädiatrischen Abteilung des Kings County Hospital Center in Brooklyn, New York, für 1 Jahr tätig sein.



Dissertationsdruck Fred Höpfner
Pestalozzistr. 106 1 Berlin 12



312 88 85
313 81 98

